

Université de Montréal

Déficits de cognition sociale lors d'un premier épisode psychotique et corrélats
neuronaux structuraux associés

par
Marie-Claude Bertrand

Département de Psychologie
Facultés Arts et Sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Ph.D. Psychologie
option neuropsychologie clinique

Avril 2007

© Marie-Claude Bertrand, 2007



BF
22
U54
2007
v.028

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Le plaisir de la victoire se mesure à l'ardeur du combat...



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Déficits de cognition sociale lors d'un premier épisode psychotique et corrélats
neuronaux structuraux associés

présentée par
Marie-Claude Bertrand

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

.....
président-rapporteur

.....
directeur de recherche

.....
codirecteur

.....
membre du jury

.....
examineur externe

.....
représentant du doyen de la FES

Résumé

La présente thèse comporte d'abord un chapitre d'introduction dans lequel on fait état de la recherche actuelle en ce qui a trait aux déficits cognitifs sociaux en schizophrénie, où l'on souligne les lacunes méthodologiques des études actuelles et où l'on présente les questions qui seront adressées dans les chapitres subséquents.

Le deuxième chapitre présente les résultats de notre première étude, laquelle a été menée dans le but d'explorer la présence de déficits cognitifs sociaux chez un échantillon d'individus présentant un premier épisode de psychose. Pour ce faire, nous avons utilisé la Hinting Task et les Tests d'Intelligence Sociale à titre de mesure de la cognition sociale et avons comparé la performance d'un groupe de 36 patients souffrant d'un premier épisode psychotique à celle de 25 participants contrôles appariés aux précédents. Des différences de groupe ont été relevées aux deux tâches administrées, mais les Tests d'Intelligence Sociale se sont avérés plus sensibles pour déceler de tels déficits, l'écart entre les deux groupes étant plus important pour cette dernière tâche. Des analyses additionnelles ont permis de constater que les déficits observés n'étaient pas reliés à la symptomatologie psychiatrique, qu'ils ne dépendaient pas d'une différence sur le plan des habiletés intellectuelles générales et qu'ils revêtaient un caractère persistant, certains patients en rémission ayant performé de la même façon que ceux qui n'avaient pas encore atteint ce statut. Enfin, les deux épreuves de cognition sociale utilisées ont révélé une plus grande taille de l'effet que toutes autres tâches neuropsychologiques administrées, soulignant par le fait même l'ampleur de tels déficits chez ces individus.

Dans le cadre d'une seconde étude, nous avons mené une analyse exploratoire à l'aide de la morphométrie par voxel dans le but d'identifier les corrélats neuronaux structuraux associés avec les déficits de cognition sociale présentés par le groupe clinique (n=38) et avons démontré que ces derniers étaient fortement associés avec une diminution de la matière grise au niveau de régions cérébrales connues pour leur

recrutement lors des processus de cognition sociale, soit le gyrus frontal moyen gauche, l'aire motrice supplémentaire droite, le lobule pariétal inférieur gauche et le gyrus temporal supérieur gauche. Ces trois dernières régions sont impliquées dans un réseau cortical impliquant notamment les neurones miroir, lesquels sont reconnus pour s'activer de façon similaire lorsque nous performons une action donnée ou lorsque nous la voyons se réaliser chez autrui. Ces résultats font l'objet du troisième chapitre.

Enfin, le quatrième chapitre se veut une synthèse générale des résultats obtenus dans le cadre des deux études. Ces derniers sont discutés en abordant le rôle des représentations partagées en cognition sociale, plus spécifiquement dans une optique psychopathologique spécifique à la schizophrénie. Nous situons également les déficits de cognition sociale dans une perspective développementale de la maladie et abordons la thématique de la remédiation cognitive sociale en schizophrénie pour finalement discuter des limites des études présentées et de l'avenir de la recherche en cognition sociale et schizophrénie.

Mots clefs : cognition sociale, neuropsychologie, premier épisode psychotique, schizophrénie, théorie de l'esprit, cognition, morphométrie par voxel, corrélats neuronaux, densité de matière grise, neurones miroir.

Summary

This thesis begins with an introduction chapter in which we present current findings regarding social cognitive deficits in schizophrenia, discuss the methodological issues of existing studies and present the questions that will be addressed in the subsequent chapters.

The second chapter presents the results of our first study, which explored social cognitive deficits in a sample of patients experiencing first episode psychosis. We compared group performance between 36 patients presenting with a first episode of psychosis and 25 healthy participants using two measures of social cognition, namely the Hinting Task and the Four Factors Test of Social Intelligence. Significant group differences were identified on both measures of social cognition. However, the group effect was of greater magnitude for the Four Factor Test of Social Intelligence, which indicates that it may be more sensitive to the identification of social cognitive deficits. Complementary analysis have shown that such deficits were not related to psychiatric symptoms, were not the consequence of differences in overall intellectual functioning among the two groups and that they represented a stable, and perhaps, trait-like entity since patients in remission did not perform better than patients that had not reached this status. The results also revealed stronger effect sizes for social cognition in when compared to other standardized neuropsychological tasks used to assess other cognitive functions, highlighting the magnitude of social cognitive deficits in the clinical group.

In a second study, we conducted an exploratory analysis in an attempt to identify the structural neural correlates associated with the social cognitive deficits that have been observed in our first episode psychosis group. Using voxel-based morphometry, we found that such deficits were significantly correlated with reduced grey matter density in several areas known to be involved in social cognition, namely the left middle frontal gyrus, the right supplementary motor cortex, the left superior

temporal gyrus and the left inferior parietal lobule. These last three areas are involved in a cortical network containing the mirror neurons, which are known to be similarly activated when we perform a specific action or when we see it being performed by another person. These results are discussed in the third chapter.

The fourth chapter offers a synthesis of the results obtained in both studies. These results are discussed in relation with the role of shared representations in social cognition, more specifically in a psychopathological perspective specific to schizophrenia. We also discuss social cognitive deficits from a developmental standpoint, as well as the effectiveness of social cognitive remediation in schizophrenia. Finally, we present the limits of our studies and make recommendations for future research.

Key words : social cognition, neuropsychology, first episode psychosis, schizophrenia, theory of mind, cognition, voxel-based morphometry, neural correlates, grey matter density, mirror neurons.

Table des matières

CHAPITRE 1	
Introduction générale	
Les déficits cognitifs en schizophrénie.....	1
Définition de la cognition sociale.....	2
<i>Cognition sociale vs non-sociale</i>	3
Les déficits psychosociaux en schizophrénie.....	4
L'importance des tâches de cognition sociale.....	5
<i>La relation entre la cognition sociale et les déficits</i> <i>psychosociaux en schizophrénie</i>	5
<i>La cognition sociale en tant que processus indépendant</i>	6
Cognition sociale : études comportementales chez les schizophrènes..	7
<i>Perception des indices sociaux</i>	7
<i>Style d'attribution</i>	8
<i>Théorie de l'esprit</i>	9
Les déficits de cognition sociale : transitoires ou persistants?.....	10
Cognition sociale et symptomatologie.....	12
<i>Modèle de Frith</i>	12
<i>Modèle</i>	
<i>de</i>	
<i>Hardy-</i> <i>Baylé</i>	14
<i>Considérations méthodologiques générales</i>	15
<i>État des connaissances actuelles</i>	16
Cognition sociale : études d'imagerie cérébrale.....	16
Schizophrénie chronique vs premier épisode psychotique.....	19
Conclusion.....	20
Objectifs de recherche.....	21
Hypothèses.....	23
Références.....	24
CHAPITRE 2	
Article 1	
Abstract.....	33
Introduction.....	34
Methods.....	36
<i>Participants</i>	36
<i>Clinical and neuropsychological data</i>	38
<i>Behavioral procedure</i>	38
Results.....	40
<i>Demographic results</i>	40
<i>Standardized neuropsychological results</i>	41
<i>Social cognition results</i>	41

	<i>Correlations between social cognition and symptoms</i>	42
	Discussion.....	44
	Conclusions.....	47
	References.....	48
CHAPITRE 3		
Article 2		
Abstract.....		59
Introduction.....		60
Methods.....		61
<i>Participants</i>		61
<i>Clinical, demographic and neuropsychological data</i>		63
<i>Social cognition measure</i>		64
<i>MRI data acquisition and VBM analyses</i>		64
Results.....		66
Sociodemographic		
results.....		66
Behavioral results.....		66
Social cognition structural correlates.....		67
Discussion.....		67
Implications.....		69
Limitations.....		70
Conclusions.....		71
Références.....		72
CHAPITRE 4		
Discussion et conclusion générales		
Synthèse des deux études proposes et contribution à la littérature.....		81
<i>Étude I</i>		81
<i>Étude II</i>		83
Représentations partagées, cognition sociale et schizophrénie.....		85
Schizophrénie : une vulnérabilité du « cerveau social »?.....		86
Remédiation cognitive en cognition sociale : utopie ou réalité?.....		87
Considérations méthodologiques ultérieures et limites des études		
présentées.....		90
<i>Tâches utilisées</i>		
<i>Population ciblée</i>		90
<i>Designs expérimentaux à privilégier</i>		91
Annexe I : Corrélations entre la performance aux tâches de cognition		
sociale et non sociale.....		94
Annexe II : Corrélations entre la performance aux tâches de cognitions		
sociale et la symptomatologie.....		97
Références générales.....		99

Liste des tableaux

Chapitre 2

Tableau I : Données démographiques, cliniques et neuropsychologiques (p.56).

Chapitre 3

Tableau I : Données démographiques et cliniques (p.78)

Tableau II : Corrélats structuraux associés à la cognition sociale chez les patients présentant un premier épisode psychotique (p.79)

Liste des figures

Chapitre 2

Figure 1 Performance moyenne du groupe clinique et du groupe contrôle à la Hinting Task et aux Tests d'Intelligence Sociale (score global). Les marges d'erreur représentent un écart-type (p.53)

Figure 2 Performance moyenne du groupe clinique et du groupe contrôle aux quatre sous-tests des Tests d'Intelligence Sociale. Les marges d'erreur représentent un écart-type (p.54)

Figure 3 Tailles de l'effet aux tâches de cognition sociale et aux tâches neuropsychologiques (p.55)

Chapitre 3

Figure 1 Corrélation entre la faible performance en cognition sociale et la réduction de matière grise au niveau du gyrus frontal moyen gauche (Panneau A) et le cortex moteur supplémentaire (Panneau B) chez les patients présentant un premier épisode psychotique (p.76)

Figure 2 Corrélation entre la faible performance en cognition sociale et la réduction de matière grise au niveau du gyrus temporal supérieur gauche et le lobule pariétal inférieur gauche chez les patients présentant un premier épisode psychotique (p.77)

Liste des abréviations

ANCOVA:	Analysis of covariance
ACC:	Anterior cingulate cortex
CDS:	Calgary depression scale
CP:	Continuous performance
DSM:	Diagnosis and statistical manual of mental disorder
FWHM:	Full-width at half-maximum
HAS:	Hamilton anxiety scale
IQ:	Intellectual quotient
MATRICES:	Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia
MNI:	Montreal Neurological Institute
MRI:	Magnetic resonance imaging
MSN:	Mirror neuron system
mPFC:	Medial prefrontal cortex
NIMH:	National Institute of Mental Health
PEPP:	Prevention and Early Intervention Program for Psychoses
QI:	Quotient intellectuel
ROI:	Region of interest
SANS:	Scale for the assessment of negative symptoms
SAPS:	Scale for the assessment of positive symptoms
SCID:	Structured clinical interviewed for DSM-IV
SPM:	Statistical Parametric Mapping
STS:	Superior temporal sulcus
TR:	Time of repetition
TE:	Time of echo
VBM:	Voxel-based morphometry
WAIS:	Wechsler Adult Intelligence Scale
WMS:	Wechler Memory Scale

À Félix

Remerciements

L'automne 2003 a marqué un moment important de mon parcours académique. En effet, après deux années investies dans le programme de neuropsychologie clinique, j'ai entrepris des démarches pour réorienter mon projet de thèse de doctorat. Parmi les nombreux appuis reçus à cette période déterminante, j'aimerais d'abord souligner celui de la direction du département de psychologie de l'Université de Montréal qui m'a permis de poursuivre dans une nouvelle direction et qui m'a soutenue tout au long de cette transition. Depuis, ceux qui m'ont côtoyée de près ont connu avec moi les périodes d'incertitude, d'instabilité et d'insécurité qui ont marqué les années subséquentes de mon cheminement académique. Aujourd'hui, je reconnais que c'est la présence constante de certaines personnes qui m'a donné la force de persévérer afin d'atteindre l'objectif que je m'étais fixé et c'est pourquoi j'accorde une grande importance à ces remerciements qui, à mes yeux, vont bien au-delà des quelques lignes dont ils sont composés.

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de thèse, Dr Martin Lepage, pour son appui continu, sa grande disponibilité, ses conseils avisés de même que pour son respect à l'égard de mes intérêts professionnels. Je lui serai toujours reconnaissante d'avoir pris le temps de reconnaître mes capacités et encore plus de m'avoir appris à les considérer aussi. Je remercie également mon co-directeur, Dr Ashok Malla, pour sa précieuse collaboration à mes travaux de recherche, la valeur inestimable de sa grande expérience clinique ainsi que pour avoir permis la réalisation de ce projet via l'implantation de la Clinique PEPP-Montréal à l'Hôpital Douglas. Dans le même ordre d'idée, je remercie très chaleureusement tous les participants qui se sont portés volontaires à la réalisation de projet et je tiens à souligner l'importante contribution des employés du programme PEPP-Montréal et de l'équipe du département d'imagerie cérébrale de l'Institut Neurologique de Montréal. Je suis également très redevable envers mes collègues de laboratoire et j'adresse des remerciements particuliers à Hazel Sutton et à Amélie Achim pour leur

aide au niveau de la collecte de données de même qu'à Jodi Edwards pour son aide au niveau de l'édition des articles scientifiques.

En raison du double mandat du programme de doctorat en neuropsychologie de l'Université de Montréal visant à la fois l'acquisition des aptitudes de recherche et des habiletés professionnelles, les dernières années ont également été consacrées à ma formation à titre de neuropsychologue clinicienne. À cet effet, je ne saurais passer sous silence la qualité de l'enseignement dont j'ai bénéficié et je tiens à remercier personnellement Christine Grou, Chantal Mailloux, Maryse Lassonde, Geneviève Duchesne et Sylvie Daigneault pour leurs aptitudes pédagogiques exemplaires, leur grande patience et leur immense disponibilité. La passion qui les anime et la facilité avec laquelle elles me l'ont transmise m'ont indéniablement donné la force et l'énergie nécessaires à la poursuite de mes autres objectifs académiques.

Alors que tous ces gens m'ont offert leur contribution à des moments clés de mon cheminement professionnel, d'autres se distinguent par leur appui de longue date et par la constance de leur présence à mes côtés. À cet effet, je tiens à remercier ma famille et surtout mes parents pour avoir sollicité très tôt mon intérêt pour les études, pour m'avoir continuellement encouragée à me surpasser et pour m'avoir offert le plus beau des cadeaux : leur fierté. Il m'importe également de mentionner l'appui financier de mon père, sans lequel je n'aurais jamais pu goûter au bonheur d'étudier en toute quiétude pendant si longtemps. Je remercie aussi mes amis (es) qui m'ont épaulée et encouragée depuis le tout début. Amélie, ma grande amie et maintenant ma collègue dont je suis si fière, merci pour cet accompagnement solidaire depuis le premier jour et pour avoir conféré à ce périple un caractère rassurant de par ta présence constante. Merci à Stéphane pour ton sens de l'humour contagieux et ta simplicité qui m'ont souvent ramenée à l'essentiel; à Marie pour avoir été ce modèle de courage, d'ambition et de ténacité à mes yeux; à Marie-Ève pour toute l'énergie positive envoyée des quatre coins du globe et à Karine sans laquelle le quotidien à Douglas n'aurait jamais eu la même saveur inoubliable.

J'ai gardé pour la fin mes remerciements envers quelqu'un qui m'est extrêmement cher; celui qui a vécu avec moi les hauts et les bas de ce périple académique et ce, sur une base quotidienne, celui qui m'a vu sous mon vrai jour avec mes peurs, mes joies et mes peines. Merci à toi, Dan, pour ton soutien infaillible, ton admiration et tes encouragements continus. Merci d'avoir écouté les mêmes histoires encore et encore et d'avoir soulagé cent fois les mêmes tourments. Merci d'avoir cru en moi et d'avoir souligné chacune de mes petites réussites. Merci pour tout.

CHAPITRE 1 :
Introduction générale

Les déficits cognitifs en schizophrénie

Depuis ses plus anciennes conceptualisations, la schizophrénie est perçue comme une maladie affectant à la fois les sphères cognitive et sociale. En effet, depuis l'approche kraepelienne évoquant l'étiologie cognitive de « l'annihilation de la coordination intrapsychique » propre à la maladie (Kraepelin, 1919), les modèles cognitifs ont gagné en popularité et, à l'heure actuelle, on reconnaît les troubles cognitifs comme étant l'une des caractéristiques les plus distinctives de la schizophrénie. En effet, 90% des patients souffrant de cette maladie présentent des déficits dans au moins une sphère cognitive alors que 75% sont atteints dans deux d'entre elles (Palmer et al., 1997). Selon les résultats d'une récente méta analyse (Fioravanti et al., 2005), de tels déficits ne seraient pas circonscrits au niveau d'un seul domaine cognitif, les patients schizophrènes montrant des déficits au niveau de la mémoire, des fonctions exécutives, de l'attention, du langage et de l'intelligence globale (QI). À l'heure actuelle, il est clairement établi que ces lacunes sont présentes dès le premier épisode de psychose (Bilder et al., 2000; Fitzgerald et al., 2004; Moritz et al., 2002; Riley et al., 2000), ce qui écarte l'hypothèse selon laquelle les déficits seraient le résultat de la symptomatologie psychotique floride propre à ces patients. Bien au contraire, certains auteurs croient même qu'il s'agit d'une prédisposition au développement de la maladie (Asarnow et al., 2002).

Malheureusement, la médication antipsychotique actuelle s'avère plutôt inefficace pour palier aux atteintes cognitives des patients schizophrènes. Cependant, de récentes découvertes dans le domaine pharmaceutique laissent présager la possibilité de développer de nouveaux médicaments qui parviendraient, entre autres, à améliorer leur rendement cognitif. Dans un souci de permettre la tenue d'une évaluation standardisée et d'obtenir des données comparables d'un essai clinique à un autre, un groupe de chercheurs de l'Institut National en Santé Mentale (National Institute of Mental Health) s'est donné pour objectif de développer une batterie

cognitive fiable et valide pouvant éventuellement être utilisée dans le cadre des études pharmacologiques (Green & Nuechterlein, 2004; Green, Nuechterlein et al., 2004; Kern et al., 2004). Pour ce faire, les instigateurs du projet ont d'abord tenté d'identifier les principaux déficits cognitifs en schizophrénie. Parmi les dimensions incluses, on note la vitesse de traitement de l'information, l'attention, la mémoire de travail, la mémoire verbale, la mémoire visuelle, le raisonnement et la cognition sociale (Nuechterlein et al., 2004). En comparaison aux précédents, ce dernier domaine cognitif n'a reçu que très peu d'attention et fera essentiellement l'objet de la présente thèse. Dans un premier temps, nous explorerons la présence de tels déficits chez une population psychiatrique particulière, soit un échantillon d'individus présentant un premier épisode de psychose puis, dans un deuxième temps, nous investiguerons la nature des corrélats neuronaux structuraux associés aux déficits préalablement identifiés.

Définition de la cognition sociale

Il existe de nombreuses définitions de la cognition sociale. Certaines sont relativement simples et succinctes; d'autres sont plus complexes. Ainsi, pour Fiske, la cognition sociale réfère simplement au fait de penser aux gens (Fiske, 1995) alors que d'autres chercheurs, comme Adolphs, élargissent davantage leur conception et entendent plutôt le tout comme étant un ensemble d'habiletés permettant de se représenter les relations interpersonnelles, représentations qui sont par la suite utilisées pour guider nos comportements sociaux (Adolphs, 2001). Il n'y a, en effet, aucun consensus à l'égard de ce qu'est la cognition sociale. Il s'agit d'un champ d'étude qui inclut un très grand nombre de construits psychologiques et qui, dans l'ensemble, chevauche plusieurs concepts appartenant à divers domaines, tels que la motivation, les émotions et la communication (Adolphs, 2001).

Dans le cadre de la présente thèse, nous nous attarderons essentiellement aux composantes interprétatives et inférentielles, (donc plus cognitives) de la cognition sociale, délaissant conséquemment les composantes motivationnelles et affectives. Ainsi, nous adopterons plutôt la définition d'Ostrom qui stipule que la cognition sociale est un domaine de la cognition qui implique la perception, l'interprétation et le traitement de l'information sociale (Ostrom, 1984). Notre définition inclut donc l'un des concepts les plus étudiés en cognition sociale, soit la théorie de l'esprit (i.e. attribution d'intentions à autrui en vue de prédire leurs comportements), mais également d'autres construits tels que la perception des indices sociaux, la capacité à prédire des conséquences sociales, etc. En délaissant les composantes motivationnelles et affectives, nous omettons volontairement de traiter d'un autre volet fort pertinent à la cognition sociale, soit la reconnaissance émotionnelle qui, à notre avis, constitue un domaine de recherche à part entière. En effet, on reconnaît actuellement que les processus cognitifs et émotionnels de la cognition sociale montrent une indépendance fonctionnelle et structurelle (Yamada et al., 2007) Pour une revue détaillée de cette dimension particulière, nous invitons le lecteur à consulter (Edwards et al., 2002; Mandal et al., 1998).

Cognition sociale vs cognition non sociale

Selon Corrigan et Penn (2001), la cognition sociale diffère de la cognition non sociale sur plusieurs aspects. Alors que les stimuli utilisés en cognition non sociale revêtent souvent un caractère neutre, les stimuli sociaux endossent très souvent une plus grande pertinence pour l'individu et ont la propriété d'agir en tant qu'agent causal. De plus, la relation entre l'observateur et le stimulus est caractérisée par un élément de bidirectionnalité, phénomène que Fiske & Taylor (1991) ont appelé « cognition mutuelle ». En effet, en cognition non sociale, l'observateur peut agir envers le stimulus, mais pas l'inverse. En revanche, un stimulus en cognition sociale (ex. : un autre individu) peut lui aussi percevoir et recueillir des informations au sujet

de l'observateur principal et cette forme d'interaction peut amener une modification significative de l'un des deux partis. (Corrigan & Penn, 2001) Enfin, la signification des stimuli sociaux est fortement modulée par différentes variables contextuelles telles que les sujets de conversation, les buts des interlocuteurs, etc. (Leonhard & Corrigan, 2001).

Les déficits psychosociaux en schizophrénie

Longtemps négligée lors des études neuropsychologiques, la cognition sociale apparaît d'une importance capitale en schizophrénie et ce, en raison du lien étroit qu'elle entretient avec l'une des caractéristiques les plus distinctives de la maladie, soit les perturbations au niveau de la sphère psychosociale (American Psychiatric Association, 1994).

Bien qu'on les retrouve chez d'autres populations cliniques (ex. : troubles bipolaires), les déficits sociaux sont beaucoup plus proéminents chez les individus atteints de schizophrénie. Présents dès le premier épisode psychotique, ils ont même été identifiés avant le début de la maladie (Davidson et al., 1999); (Walker, 1994); (Hans et al., 1992); (Dworkin et al., 1993), ce qui suggère qu'ils ne sont pas uniquement la résultante des hospitalisations prolongées et de l'isolement qui accompagne trop souvent la stigmatisation associée à la schizophrénie. Par ailleurs, ces perturbations sont directement reliées au nombre de rechutes (Perlick et al., 1992); (Johnstone et al., 1990) et persistent souvent en dépit de l'instauration d'un traitement pharmacologique (J. Addington & Addington, 2000).

L'importance des tâches de cognition sociale

Délaissant les tâches cognitives plus traditionnelles (i.e. cognition non sociale), plusieurs chercheurs ont opté pour l'utilisation d'épreuves de cognition sociale afin de comprendre la nature des processus sous-jacents aux déficits sociaux. Parmi les éléments pouvant être invoqués afin de justifier l'engouement soudain pour cette sphère cognitive, mentionnons la valeur écologique associée à ces mesures spécifiques et l'indépendance que ce processus entretient à l'égard du fonctionnement intellectuel global et des autres habiletés cognitives.

La relation entre la cognition sociale et les déficits psychosociaux en schizophrénie.

L'existence d'un lien direct entre les déficits aux tâches de cognition sociale et les perturbations de la sphère psychosociale en schizophrénie a été clairement démontrée par certaines études. Parmi celles-ci, soulignons l'étude de Corrigan et Toomey (1995) qui visait à comparer la relation entre le niveau d'habileté à gérer une situation interpersonnelle à caractère problématique (i.e. capacité à identifier le problème, à générer une solution et à agir en conséquence) avec des mesures de cognition sociale (i.e. une tâche de perception d'indices sociaux) et de cognition non sociale (ex. : attention, mémoire verbale, flexibilité cognitive). De manière générale, les résultats ont révélé que la mesure de cognition sociale employée était davantage reliée aux aptitudes de gestion de conflits interpersonnels que toute épreuve de cognition non sociale (Corrigan & Toomey, 1995). Peu de temps après, Mueser et al (1996) ont mené une nouvelle étude auprès de schizophrènes et ont observé une corrélation significative entre la performance de ces derniers à une tâche de perception de visages et leur comportement sur l'unité psychiatrique, notamment en mesurant leur niveau de compétence sociale et leurs habiletés interpersonnelles (Mueser et al., 1996).

La cognition sociale en tant que processus indépendant

Il existe plusieurs appuis théoriques en faveur d'une certaine indépendance de la cognition sociale à l'égard des autres aspects de la cognition. Tout d'abord, certaines études de lésion ont montré une atteinte sélective des habiletés de cognition sociale et ce, en dépit d'une intégrité des autres sphères cognitives (i.e. cognition non sociale). Ainsi, des lésions au niveau du lobe frontal (Stuss et al., 2001), du cortex préfrontal (Anderson et al., 1999), du cortex orbitofrontal (Blair & Cipolotti, 2000) et de l'amygdale (Fine et al., 2001), toutes des régions connues pour être recrutées lors de tels processus, ont mené respectivement à une incapacité à attribuer des états mentaux à autrui, à un comportement social inadéquat et à une inaptitude à reconnaître les émotions.

D'autres appuis théoriques proviennent des études effectuées auprès des individus atteints du syndrome de William qui, en dépit d'un rendement intellectuel global sous la moyenne, possèdent une théorie de l'esprit (Karmiloff-Smith, 2000; Karmiloff-Smith et al., 1995). À l'opposé de ces individus se trouvent les gens souffrant d'autisme et du syndrome d'Asperger qui présentent souvent une atteinte exclusive des habiletés de cognition sociale, laquelle n'est aucunement reliée à leurs capacités cognitives générales (Heavey et al., 2000; Klin, 2000).

Bien que l'on tende à reconnaître l'indépendance des déficits de cognition sociale, la façon dont ils se distinguent d'une atteinte exécutive générale n'a toujours pas fait l'objet d'un consensus. L'indépendance de ces deux sphères cognitives est en effet l'objet d'un débat, certains auteurs alléguant qu'il n'existe généralement pas de déficits de cognition sociale en soi, ces derniers n'étant souvent que la résultante d'un tableau dysexécutif majeur (Channon & Crawford, 2000; Saltzman et al., 2000). Néanmoins, plusieurs études ont démontré une dissociation entre la performance à des tâches de cognition sociale et celle offerte à des tâches de type exécutif (Bird et al., 2004; Gregory et al., 2002; Happe et al., 2001; Lough et al., 2001). Idéalement,

l'effet des processus exécutifs sur la performance aux tâches de cognition sociale devrait être pris en compte, mais devant un tel objectif se dresse un obstacle majeur, soit l'impossibilité de retirer au moyen d'une seule variable toute influence exercée par les fonctions exécutives. En effet, il s'agit d'un ensemble de processus fort complexes engageant plusieurs habiletés distinctes les unes des autres.

En dépit des éléments discutés précédemment, il existe bel et bien une indépendance entre le traitement des stimuli sociaux et non sociaux, laquelle n'est pas sans rappeler les particularités cliniques observées chez les individus souffrant de prosopagnosie qui, suite à une lésion au niveau du gyrus fusiforme, montrent un déficit sélectif du traitement des visages (Sorger et al., 2007). De la même façon, il existerait un réseau neuronal chargé de traiter spécifiquement l'information de nature sociale et ce, dans le but d'adapter et de guider le comportement humain.

Cognition sociale : études comportementales chez les patients schizophrènes

Tel que mentionné précédemment, le lien étroit qui existe entre les déficits de cognition sociale et les déficits psychosociaux en schizophrénie a donné lieu à de nombreuses études sur le sujet. Parmi les principales composantes cognitives étudiées, on retrouve la perception des indices sociaux, le style d'attribution et la théorie de l'esprit.

Perception des indices sociaux

Selon certains auteurs, le manque d'habiletés sociales des patients souffrant de schizophrénie reposerait en partie sur leur inhabileté à comprendre les indices sociaux, lacune qui, conséquemment, engendrerait une incapacité à adopter le comportement approprié en fonction d'une situation donnée (e.g. Penn et al., 1997).

Rappelons que l'on a démontré qu'un tel déficit est significativement relié aux habiletés interpersonnelles (Corrigan & Toomey, 1995).

La plupart des études ayant mesuré la perception des indices sociaux en schizophrénie ont été réalisées à l'aide de brefs scénarios présentés visuellement aux participants (i.e. Social Cue Recognition Test). À la lumière des résultats de celles-ci, on peut conclure que les patients atteints de schizophrénie montrent un déficit quant à la perception des indices sociaux par rapport aux sujets contrôles (voir Corrigan, 1997 pour une revue détaillée). De plus, ce déficit est d'autant plus prononcé en fonction du niveau d'abstraction des indices, de la valence émotionnelle des stimuli, du caractère étranger de ces derniers et du niveau de familiarité envers la situation présentée. Enfin, ce déficit est plus prononcé chez les patients non paranoïdes, ce qui semble s'expliquer par une hypovigilance de ces derniers en comparaison aux patients paranoïdes (Leonhard & Corrigan, 2001).

Style d'attribution

Concept proposé par Abramson pour décrire une manière fixe d'expliquer les événements de sa propre vie (Abramson et al., 1978), le style d'attribution des patients schizophrènes a principalement été étudié dans une perspective de compréhension des symptômes positifs, soit les hallucinations et les délires. Lors d'une récente revue de la littérature à ce sujet, Pinkham et al (2003) ont relevé que, de manière générale, les patients aux prises avec des expériences hallucinatoires ont tendance à attribuer ce type d'événement perceptuel interne à une source externe (Morrison & Wells, 2003). En ce qui a trait aux délires, certaines données suggèrent que les patients présentant des idées délirantes de type persécutrices ont davantage tendance à attribuer les événements négatifs à autrui et les positifs à eux-mêmes (Bentall et al., 2001) (Bentall, 2001). D'autres auteurs ne sont cependant pas

parvenus à répliquer ce résultat (Krstev et al., 1999; Martin & Penn, 2002), ce qui appelle à la prudence en terme de généralisation.

Théorie de l'Esprit

La théorie de l'esprit réfère à cette capacité à décoder les intentions, les croyances et les pensées d'autrui dans le but de pouvoir expliquer, mais aussi prédire leurs comportements (Premack & Woodruff, 1978). À l'heure actuelle, la théorie de l'esprit est incontestablement la composante la plus étudiée en cognition sociale. En effet, on note plus d'une trentaine d'études comportementales explorant la théorie de l'esprit en schizophrénie (Brune, 2005b; Harrington et al., 2005). Ces dernières ont été réalisées au moyen de plusieurs outils différents (ex. : des histoires ou images faisant appel à de fausses croyances, de courtes histoires impliquant la compréhension de sous-entendus nécessaires à l'attribution d'intentions, des scénarios mesurant la compréhension de l'humour ou encore de l'ironie) et, ensemble, elles ont offert tout un lot de données qui ont clairement démontré qu'en comparaison aux participants contrôles, les patients schizophrènes montrent une performance clairement déficitaires sur cet aspect.

Par ailleurs, la plupart de ces études ont porté une attention particulière à l'inclusion de tâches neuropsychologiques (intelligence générale, épreuves exécutives, tâches de mémoire, etc.) et ce, dans le but de préciser dans quelle mesure les déficits observés étaient en partie attribuables à un problème cognitif général. De plus, au moins la moitié ont pris soin d'inclure des échantillons supplémentaires issus d'autres populations cliniques (ex. : troubles anxieux, troubles affectifs, troubles de personnalité, etc.) et ce, dans le but d'investiguer si les déficits en question étaient imputables à la psychopathologie de manière générale plutôt qu'à la présence d'une lacune spécifique aux patients atteints de schizophrénie.

Révisant l'ensemble de ces données, Harrington et al (2005) a montré qu'il existe bel et bien un déficit en théorie de l'esprit chez les patients atteints de schizophrénie et que ce dernier ne relevait ni d'un déficit cognitif spécifique ou général, ni de la présence d'une problématique psychopathologique générale (Harrington et al., 2005).

Les déficits de cognition sociale : transitoires ou persistants?

Si l'on reconnaît les déficits de cognition sociale en tant que processus indépendants de la psychopathologie générale et des lacunes exécutives en schizophrénie, Harrington et al (2005) précisent qu'il s'agit là du seul résultat pour lequel on possède suffisamment de constance en terme de support empirique. En effet, plusieurs questions font toujours l'objet d'un désaccord dans la littérature actuelle. Parmi celles-ci, le caractère transitoire versus persistant de ces déficits occupe une place dominante. En d'autres mots, les déficits de cognition sociale sont-ils contributifs à la maladie ou bien représentent-ils plutôt une conséquence fonctionnelle parmi tant d'autres? La principale voie empruntée dans le but de répondre à cette question a été celle de l'inclusion de groupes de patients en rémission afin de déterminer si les déficits étaient présents au-delà de la phase psychotique aiguë.

Le principal appui à l'hypothèse transitoire provient du groupe de Corcoran et Frith qui, dans cinq études différentes, ont démontré que la performance de patients en rémission aux tâches de cognition sociale utilisées n'était pas déficitaire (Corcoran et al., 1997; Corcoran & Frith, 1996; Corcoran et al., 1995; Frith & Corcoran, 1996; Pickup & Frith, 2001). Cependant, on a critiqué l'agencement hautement similaire des échantillons d'une étude à une autre, alléguant par le fait même que ces derniers pourraient avoir été composés des mêmes patients (Harrington et al., 2005), ce qui, conséquemment, affecte la généralisation des conclusions obtenues.

D'un autre côté, la littérature fait état d'autres études qui apportent un appui considérable à l'hypothèse de permanence des déficits observés. Ainsi, Herold et al (2002) ont montré que pour cinq des six tâches de cognition sociale administrées, la performance d'un groupe de 20 patients schizophrènes en rémission n'était pas statistiquement différente de celle de 20 sujets contrôles. Bien que préliminaires, ces résultats suggéraient que les déficits de cognition sociale pouvaient être présents en dépit de l'atteinte du statut de rémission et donc, au-delà de la phase psychotique aiguë (Herold et al., 2002). Une seconde étude réalisée par Rendall et al. (2003) a quant à elle montré l'absence de différence significative entre la performance d'un groupe de patients en phase aiguë et celle d'un groupe de patients en rémission, toutes deux étant également plus faibles que celle d'un groupe de participants contrôles (Randall et al., 2003). En dépit de l'apport considérable de ces deux études, il semble que ce soit toutefois celle de Janssen et al. (2003) qui soutienne l'hypothèse selon laquelle les déficits de cognition sociale en schizophrénie constitueraient une caractéristique clinique stable à travers le temps. Ainsi, ces auteurs ont comparé un groupe de 43 schizophrènes avec 41 individus non psychotiques apparentés de même qu'avec 43 participants contrôles recrutés au sein de la population générale. De plus, les résultats ont dressé un profil croissant à travers les groupes, les individus atteints de schizophrénie étant significativement plus faibles que leur proche parent, ces derniers étant à leur tour plus faibles que les participants affectés au groupe contrôle. Les performances obtenues se seraient également avérées indépendantes de l'intelligence générale (QI) et de la performance à plusieurs tâches neuropsychologiques. Enfin, soulignons que cette étude se démarque par la taille de ses échantillons, ce qui permet davantage de latitude en terme de généralisation des résultats obtenus (Janssen et al., 2003).

En somme, l'état actuel de la littérature favorise davantage l'hypothèse voulant que les déficits de cognition sociale retrouvés en schizophrénie soient présents tout au long de la maladie et, conséquemment, qu'ils constituent un trait caractéristique propre à ces patients. Or, seules des études longitudinales construites

spécifiquement dans le but d'adresser cette question spécifique pourront clarifier la situation à cet égard.

Cognition sociale et symptomatologie

Les principaux modèles théoriques adressant le lien entre la symptomatologie psychotique et la cognition sociale concernent essentiellement une composante en particulier, soit la théorie de l'esprit. Bien qu'ils ne soient pas exclusifs, seuls les modèles de Frith et de Hardy-Baylé seront présentés et ce, en raison de leur prépondérance dans la littérature actuelle.

Modèle de Frith

De manière générale, la théorie de Frith propose que la symptomatologie psychotique s'explique par le fait que les patients ne parviennent pas à se former une représentation adéquate de leurs intentions et de celles d'autrui. Dans cette optique, une incapacité à distinguer correctement la réalité objective des représentations subjectives induirait l'apparition de fausses croyances et conséquemment, entraînerait l'éclosion d'idées délirantes; une inaptitude à reconnaître ses comportements comme étant la résultante de ses intentions susciterait l'apparition d'idées délirantes d'influence, etc.

Frith divise les symptômes de la schizophrénie en trois catégories : les troubles relevant des actions volontaires (« willed actions »), les troubles de monitoring d'autrui (« other-monitoring ») et les troubles du monitoring de soi (« self-monitoring »). La première catégorie inclut tous les symptômes négatifs (alogie, avolition, apathie, anhedonie, affect plat, etc.) de même que la désorganisation de la pensée et du discours. La seconde concerne tous les symptômes

de l'ordre des idées de référence et de persécution alors que la dernière fait plutôt appel aux symptômes de type passifs (i.e. idées délirantes d'influence, hallucinations auditives à la troisième personne, etc.). Selon ce modèle, Frith stipule que l'ampleur du déficit en théorie de l'esprit peut être prédit en fonction de la prédominance d'une symptomatologie observable sur le plan comportemental (expérience objective) par rapport à une symptomatologie de type expérientielle (expérience subjective).

En somme, les patients aux prises avec des symptômes de la première catégorie seraient les plus atteints puisqu'ils ne seraient aucunement en mesure d'effectuer quelque forme d'attribution que ce soit. Les patients présentant une symptomatologie à prédominance paranoïde parviendraient quant à eux à reconnaître l'existence d'états mentaux chez autrui, mais l'utilisation erronée de l'information contextuelle entourant ces derniers donnerait lieu à de fausses inférences. Il en résulterait donc un déficit moindre mais néanmoins observable. Enfin, les individus présentant essentiellement des symptômes de type passifs seraient uniquement déficitaires en ce qui a trait au monitoring de soi et, conséquemment, ne sont pas pressentis comme étant affectés lors de l'attribution d'états mentaux à autrui (Frith, 1992).

Tenant de valider le modèle proposé, Frith et ses collègues ont mené plusieurs études en divisant les patients en quatre sous-groupes : (1) symptômes négatifs et de désorganisation, (2) symptômes paranoïdes, (3) symptomatologie passive et (4) patients en rémission et ce, en respectant le principe hiérarchique selon lequel les symptômes de catégories supérieures ont préséance sur ceux des catégories inférieures (Corcoran, 2003; Corcoran et al., 1997; Corcoran & Frith, 1996; Corcoran & Frith, 2003; Corcoran et al., 1995; Frith & Corcoran, 1996). En d'autres mots, un patient inclus dans la première catégorie peut présenter des symptômes paranoïdes mais non l'inverse puisque si un individu présente des symptômes de première catégorie, il y sera automatiquement affecté. Conséquemment, s'il est placé dans la

seconde catégorie, cela suppose l'absence de symptômes négatifs et de désorganisation.

Les résultats obtenus ont effectivement montré une prédominance du lien entre les déficits en théorie de l'esprit et les symptômes de catégories supérieures (symptômes négatifs et désorganisation) mais, tel que mentionné précédemment, certains auteurs ont souligné la possibilité que les échantillons utilisés aient été hautement similaires d'une étude à une autre, ce qui limite possiblement la portée scientifique de ces données.

Modèle de Hardy-Bayle

Hardy-Bayle propose quant à elle un modèle hypothétique fort différent de celui de Frith. Mentionnons d'abord que cette auteure conçoit les troubles de la communication des patients schizophrènes (désorganisation du discours et de la pensée) comme étant issus d'un déficit sur le plan de la planification (Hardy-Bayle, 1992). S'inspirant de conclusions préalables à l'égard du fait qu'il existe un lien entre l'incapacité à effectuer un monitoring adéquat de ses propres actions et le dysfonctionnement exécutif intéressant majoritairement les difficultés de planification (Frith & Done, 1989), cette auteure propose que les déficits en théorie de l'esprit seraient essentiellement présents chez les patients présentant une prédominance symptomatique de l'ordre de la désorganisation de la pensée et du discours. Ce faisant, elle considère que les difficultés de planification entravent la capacité à effectuer un monitoring adéquat de ses propres actions, de façon similaire, minent ce même processus à l'égard d'autrui (Hardy-Bayle, 1994).

Assignant les patients en deux catégories selon leur résultat au TLC (Scale for Thought, Language and Communication Disorders, Andreasen, 1979), Hardy-Bayle et Sarfati sont parvenus à démontrer un lien entre les déficits en théorie de l'esprit et

l'ampleur des symptômes de désorganisation de la pensée et du discours (Sarfati et al., 1997; Sarfati & Hardy-Bayle, 1999; Sarfati et al., 1999; Sarfati et al., 2000). Les principales critiques adressées à ce modèle concernent inévitablement le fait que ce type de symptomatologie soit spécifiquement liée à la chronicité et aux troubles neuropsychologiques (Liddle & Morris, 1991), affectant par le fait même la spécificité du lien entre les deux (Harrington et al., 2005).

Considérations méthodologiques générales

Dans le cadre de sa revue de littérature sur la théorie de l'esprit et la symptomatologie, Harrington (2005) souligne certaines lacunes méthodologiques qui expliquent en grande partie le manque de constance d'une étude à une autre. Tout d'abord, il n'y a aucun consensus quant à la façon de regrouper les symptômes, ce qui rend les résultats difficiles à comparer. En effet, il existe de nombreux modèles conceptuels, certains proposant une représentation dichotomique de la symptomatologie schizophrénique (ex. : symptômes positifs et négatifs); d'autres privilégiant une approche tridimensionnelle (ex. : modèle de Liddle : symptômes psychomoteurs, désorganisation et distorsion de la réalité). Par ailleurs, plus l'on regroupe les symptômes les uns avec les autres et plus l'on obtient des échelles globales, ce qui entraîne la perte d'information plus raffinée quant à la contribution d'un symptôme spécifique. Une autre considération importante concerne la grande variété des tâches utilisées, laquelle ajoute également à la complexité de la situation lorsque vient le temps de tirer des conclusions plus générales. Enfin, rappelons une critique formulée par Peralta et Cuesta (1999) concernant le fait que le regroupement de divers symptômes en une sous échelle donnée tend à prendre pour acquis que chaque symptôme offre une contribution équivalente, alors qu'il peut en être tout autrement (Peralta & Cuesta, 1999).

États des connaissances actuelles

Comme le mentionne Harrington (2005), nous sommes actuellement davantage en mesure d'identifier les symptômes qui ne sont pas reliés aux déficits de cognition sociale que ceux qui le sont. En d'autres mots, les résultats les plus consistants dans la littérature actuelle concernent les symptômes pour lesquels nous n'avons jamais démontré un lien significatif avec la cognition sociale. Néanmoins, en combinant les résultats de plusieurs études, cet auteur est parvenu à clarifier le lien existant entre la symptomatologie psychotique et les déficits en théorie de l'esprit. Ainsi, en dépit des limites méthodologiques discutées précédemment, il semble qu'un lien se dessine entre ces déficits et la présence de symptômes paranoïdes et de troubles de la pensée. Cette avenue mérite cependant davantage de considérations de la part des chercheurs avant d'être validée. Parmi les objectifs à atteindre, mentionnons également la nécessité de définir un modèle théorique qui parviendra à prendre en considération les multiples dimensions de cette psychopathologie dont l'hétérogénéité clinique constitue sans conteste le plus grand défi des cliniciens et des chercheurs (Peralta & Cuesta, 1999).

Cognition sociale : études d'imagerie cérébrale

En raison de l'importance des déficits de cognition sociale en schizophrénie, de nouvelles études ont, depuis quelques années, tenté de mettre en lumière les processus neuronaux sous-jacents à de telles habiletés. Chez les sujets contrôles, le résultat le plus consistant à travers les études demeure sans contredit l'implication du cortex préfrontal médian (Amodio & Frith, 2006). Néanmoins, il a clairement été démontré que d'autres régions cérébrales étaient recrutées lors des tâches de cognition sociale, ce qui suggère qu'il y a plus d'une seule structure impliquée dans de tels processus. Lors d'une récente revue de littérature, Brunet-Gouet et Decety ont relevé que des régions telles que le cortex frontal, les pôles temporaux, le gyrus

temporal supérieur, l'amygdale, l'insula et le lobule pariétal inférieur étaient également activées de façon relativement constante d'une étude à une autre (Brunet-Gouet & Decety, 2006).

Les études qui ont exploré l'activité cérébrale de patients souffrant de schizophrénie lors de la réalisation de tâches de cognition sociale ont mis en évidence certaines anomalies de l'activité cérébrale au niveau de la plupart des régions mentionnées précédemment. Ainsi, Russell et al (2000) ont montré, dans le cadre d'une étude d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, qu'en comparaison à des participants contrôles, un groupe de patients souffrant de schizophrénie faisaient non seulement plus d'erreur lors d'une tâche d'attribution d'intention à autrui, mais que cette performance était accompagnée d'une réduction de flux sanguin cérébral au niveau du gyrus frontal inférieur gauche (Russell et al., 2000). Dans le même ordre d'idée, Brunet et al (2003) ont montré que l'activation cérébrale détectée au niveau du cortex préfrontal droit chez un groupe de sujets contrôles n'était pas présente chez les patients schizophrènes lors d'une tâche d'attribution d'intention de type non-verbal (Brunet et al., 2003). Dans le but de déterminer si de telles hypoactivations étaient stables dans le temps ou plutôt attribuables à une phase particulière de la maladie, d'autres chercheurs ont, plus récemment, comparé l'activité cérébrale d'un groupe de patients atteints de schizophrénie pendant la phase aiguë et en période de rémission. De manière générale, la seconde session d'imagerie cérébrale a montré une augmentation de l'activité au niveau préfrontal médian chez les patients (et non chez les participants contrôles), laquelle était également significativement corrélée avec l'amélioration de l'autocritique et du fonctionnement social. En somme, ces auteurs concluaient en invoquant la réponse favorable du cortex préfrontal aux interventions thérapeutiques pratiquées auprès des schizophrènes et en rappelant l'importance de cette région dans les processus de représentation de soi et d'autrui (Lee et al., 2006). De telles conclusions ne sont pas sans aller à l'encontre de l'hypothèse prédominante actuelle selon laquelle les déficits de cognition sociale en schizophrénie seraient persistants et non pas transitoires. Il s'agit cependant de la seule étude à porter de

telles conclusions basées sur des résultats hémodynamiques et certaines considérations méthodologiques, telles que l'utilisation d'un seuil plus conservateur permettant d'augmenter le nombre de régions détectées, suggèrent que d'autres études devraient être conduites avant que l'on puisse se positionner davantage à cet égard. Enfin, en dépit de la pertinence des résultats obtenus via ces études d'imagerie cérébrale, on ne peut exclure la possibilité que les distinctions observées entre les groupes cliniques et contrôles soient attribuables à une différence de performance initiale plutôt qu'à un statut psychiatrique donné.

Parmi les autres avenues de recherche potentielles permettant de mieux comprendre les corrélats neuronaux associés aux habiletés de cognition sociale, nous sommes d'avis que l'identification des corrélats structuraux associés à de tels processus pourrait certainement générer des informations additionnelles, lesquelles pourraient à leur tour être complémentaires aux connaissances actuelles. En ce qui a trait à l'approche à préconiser, mentionnons le commentaire d'Antonova (2004) qui, dans le cadre d'une récente revue de littérature, indiquait que les futures recherches portant sur les substrats neuronaux des processus neurocognitifs en schizophrénie devraient permettre l'inclusion de toutes structures cérébrales susceptibles de faire partie d'un réseau fonctionnel sous-jacent à un processus cognitif donné. À cet effet, l'utilisation de techniques automatisées comme la morphométrie par voxel (traduction libre de « voxel-based morphometry ») est toute indiquée, principalement en raison de son efficacité et de son objectivité dans l'investigation des réseaux neuronaux sous-jacents aux divers processus cognitifs et ce, en permettant la corrélation entre une mesure cognitive donnée et la totalité du cerveau (Antonova et al., 2004).

Dans cette optique, Yamada et al (2007) ont conduit une étude au moyen de la morphométrie par voxel et ont d'abord démontré qu'en comparaison aux sujets contrôles, les patients souffrant de schizophrénie montraient une diminution de la densité de matière grise au niveau du gyrus temporal supérieur gauche, du cortex préfrontal médian, du gyrus cingulaire antérieur, du cortex préfrontal ventrolatéral

bilatéral et de l'insula droite. Sur le plan comportemental, les patients ont offert une performance significativement plus faible que les participants contrôles à une tâche de cognition sociale, déficit qui fût à son tour significativement relié à la densité de matière grise au niveau du cortex préfrontal médian (Yamada et al., 2007). De tels résultats démontrent donc pour la première fois l'existence de corrélats structuraux associés aux déficits de cognition sociale en schizophrénie. Il s'agit néanmoins d'une étude menée auprès de schizophrènes chroniques, une population pour laquelle il importe d'être prudent face à l'interprétation des résultats obtenus (nous aborderons dans la section suivante les limites imposées par l'inclusion de telles cohortes et les alternatives proposées afin d'éviter d'être confrontés à de tels soucis méthodologiques). En effet, les auteurs n'ont aucunement pris en considération l'impact de la chronicité ce qui, combiné à la taille de l'échantillon utilisé, suggère qu'il s'agit de résultats préliminaires qui méritent d'être adressés à nouveau dans le cadre d'études subséquentes. Plus particulièrement, il importera de porter une attention particulière aux corrélats structuraux associés à d'autres dimensions de la cognition sociale puisque cette étude, bien qu'innovatrice, n'a utilisé qu'une tâche de perception émotionnelle.

Schizophrénie chronique vs premier épisode psychotique

Tel que mentionné précédemment, il existe de nombreuses études s'étant attardées à clarifier la nature des déficits de cognition sociale en schizophrénie. Or, la grande majorité d'entre elles ont inclus des échantillons de patients chroniques, lesquels sont, par définition, aux prises avec la maladie depuis plusieurs années. L'inclusion de tels groupes de patients soulève certaines considérations méthodologiques, lesquelles peuvent être évitées en privilégiant la recherche à une phase beaucoup plus précoce de la maladie. De fait, l'implication de patients souffrant d'un premier épisode psychotique permet d'éliminer l'effet de certaines variables nuisibles telles que la chronicité, l'impact des hospitalisations prolongées

sur le fonctionnement des individus et, enfin, l'effet progressif de la maladie et de l'utilisation continue de médication antipsychotique sur le cerveau. Par ailleurs, les premiers épisodes psychotiques évoluent souvent de façon fort diversifiée, ce qui permet d'éviter d'être biaisé à l'égard des critères d'inclusion (ex. : biais envers les patients qui connaissent une évolution fonctionnelle plus difficile, etc.).

Pour le moment, seules quelques rares études ont inclus des échantillons de patients vivant un premier épisode psychotique dans le but d'investiguer leurs habiletés de cognition sociale (J. Addington et al., 2006; Edwards et al., 2001; Inoue et al., 2006; Krstev et al., 1999). Néanmoins, elles ont toutes démontré que de tels déficits étaient bel et bien présents dès les premiers stades de la maladie, ce qui suggère qu'ils ne sont pas la résultante des variables confondantes discutées précédemment. En dépit de l'apport considérable de ces études, certaines limites méritent d'être discutées. Parmi celles-ci, soulignons l'utilisation d'un échantillon peu représentatif de la population schizophrénique générale (i.e. prédominance de femmes avec symptômes paranoïdes seulement), l'absence d'autres mesures cognitives (ex. : QI) et l'évaluation exclusive d'une seule composante de la cognition sociale (ex. : style d'attribution).

Conclusion

En somme, il est clairement établi que les patients schizophrènes présentent d'importants déficits sur le plan de la cognition sociale et l'état des connaissances actuelles suggère qu'il s'agit d'un déficit permanent et indépendant des autres atteintes cognitives et de la psychopathologie générale. De plus, la cognition sociale a été proposée comme étant potentiellement une variable prédictive de l'évolution fonctionnelle des patients (Green et al., 2000), ce qui en fait un domaine de recherche à privilégier. Malgré cela, l'attention accordée à la cognition sociale demeure, en comparaison à celle déployée à l'égard des autres habiletés cognitives, plutôt limitée.

Par ailleurs, la plupart des études conduites sur ce sujet incluent des patients chroniques, ce qui cause la présence de certains facteurs indésirables, tels que l'effet progressif de la maladie et de la médication sur le cerveau. À cet égard, les patients présentant un premier épisode psychotique apparaissent beaucoup plus indiqués puisqu'ils permettent l'exclusion de telles variables.

Au cours des dernières années, plusieurs chercheurs se sont intéressés aux corrélats neuronaux associés à la cognition sociale et certains ont volontairement étudié les bases du fonctionnement pathologique de cette habileté, notamment en faisant appel à des individus souffrant de schizophrénie. Tout récemment, l'on a également porté attention aux corrélats neuronaux structuraux associés à la cognition sociale. Il s'agit en effet d'une approche hautement complémentaire fortement susceptible de nous offrir des informations supplémentaires quant à la relation qui existe entre ces déficits et le fonctionnement cérébral.

Objectifs de recherche

Considérant l'importance des habiletés de cognition sociale dans le cadre de l'évolution fonctionnelle et de l'éventuelle rémission des patients schizophrènes, il importe de s'attarder à la nature de ces déficits dès les premiers stades de la maladie. Notre premier objectif vise donc à quantifier la nature de ces déficits auprès d'un échantillon de jeunes adultes vivant un premier épisode psychotique. Afin d'augmenter la validité de construit de cette première étude, nous proposons d'utiliser plus d'une tâche de cognition sociale afin d'explorer différentes dimensions de ce processus cognitif. Parmi les outils de mesure sélectionnés, nous privilégions notamment l'utilisation de la « Hinting Task », une tâche hautement sensible aux déficits de cognition sociale et fréquemment utilisée auprès de populations psychiatriques, incluant des échantillons de patients schizophrènes. Or, puisque cette dernière ne vise qu'à mesurer la capacité à attribuer des intentions à autrui, nous

proposons également l'inclusion des Tests d'Intelligence Sociale, lesquels sollicitent un plus grand éventail d'habiletés et permettent l'exploration des volets verbal et non verbal de la cognition sociale. Nous envisageons également d'étudier dans quelle mesure ces déficits se distinguent et interagissent avec les autres habiletés cognitives et nous nous attarderons à la relation potentielle entretenue avec la symptomatologie générale. Enfin, nous comparerons la performance des patients en rémission avec celle des patients symptomatiques et ce, dans le but d'apporter des informations supplémentaires au débat théorique actuel à l'égard du caractère transitoire ou permanent des déficits de cognition sociale et ce, dès le premier épisode de psychose.

Dans le cadre d'une seconde étude, nous nous attarderons aux corrélats neuronaux structuraux associés aux déficits de cognition sociale chez ce même échantillon. Puisque les études d'imagerie cérébrale ont montré l'implication fonctionnelle de plusieurs structures cérébrales différentes en cognition sociale, nous proposons une analyse exploratoire des corrélats structuraux qui y sont associés. Ainsi, nous utiliserons une méthode réputée pour son objectivité et son efficacité permettant d'examiner la corrélation entre une mesure cognitive donnée et le cerveau dans sa globalité, soit la morphométrie par voxel. Plus spécifiquement, notre deuxième objectif est de quantifier et qualifier la relation entre les déficits en cognition sociale et l'altération de la densité de matière grise chez notre échantillon de patients aux prises avec un premier épisode de psychose. Dans l'ensemble, nous considérons que ces deux études sauront contribuer à la littérature actuelle de plusieurs façons. Tout d'abord, la population ciblée nous permettra d'éviter l'impact de nombreuses variables indésirables, ce qui contribuera largement à la validité des résultats obtenus. Nous souhaitons également outrepasser l'une des plus importantes limites méthodologiques des études antérieures, soit la taille de l'échantillon utilisé. Nous présenterons en effet les résultats chez une population dont la taille de l'échantillon est en moyenne de deux à trois fois plus importante que celles des travaux précédents, ce qui sera beaucoup plus contributif sur le plan de la généralisation des résultats. De plus, nous ferons l'utilisation d'un nouvel outil et

explorerons simultanément différentes dimensions de la cognition sociale, ce qui nous permettra de comparer la sensibilité des tâches utilisées pour détecter les déficits cognitifs sociaux. Enfin, il s'agira de la première étude menée auprès d'une population présentant un premier épisode psychotique visant à explorer les corrélats neuronaux structuraux associés à ces difficultés.

Hypothèses

Considérant les données appuyant le caractère persistant des déficits de cognition sociale en schizophrénie et considérant que certaines composantes de cet ensemble d'habiletés se sont avérées déficitaires dès le premier épisode de psychose (ex : théorie de l'esprit, style d'attribution, etc.), nous anticipons que notre groupe clinique composé d'individus aux prises avec un premier épisode psychotique s'avérera déficitaire à l'ensemble des tâches de cognition sociale administrées. En fonction des données obtenues lors d'études d'imagerie cérébrale antérieures, lesquelles ont démontré l'implication du cortex préfrontal médian dans les processus de cognition sociale, nous formulons, dans un deuxième temps, l'hypothèse selon laquelle les déficits préalablement identifiés dans le cadre de la première étude seront associés à une réduction de la densité de matière grise au niveau des régions préfrontales. Or, puisqu'il est généralement admis que cet ensemble d'habiletés sollicitent plusieurs autres régions cérébrales (ex. : gyrus temporal supérieur, pôles temporaux, jonction temporopariétale, amygdale, cingulum antérieur et cortex pariétal inférieur), nous anticipons également une réduction de la densité de matière grise dans ces régions.

Références

- Abramson, L., Seligman, M., & Teasdale, J. (1978). Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *Journal of Abnormal Psychology, 87*(1), 49-74.
- Addington, J., & Addington, D. (2000). Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study. *Schizophr Res, 44*(1), 47-56.
- Addington, J., Saeedi, H., & Addington, D. (2006). Facial affect recognition: a mediator between cognitive and social functioning in psychosis? *Schizophr Res, 85*(1-3), 142-150.
- Adolphs, R. (2001). The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol, 11*(2), 231-239.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Pub.
- Amodio, D. M., & Frith, C. D. (2006). Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci, 7*(4), 268-277.
- Anderson, S. W., Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (1999). Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nat Neurosci, 2*(11), 1032-1037.
- Antonova, E., Sharma, T., Morris, R., & Kumari, V. (2004). The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res, 70*(2-3), 117-145.
- Asarnow, R. F., et al. (2002). Neurocognitive impairments in nonpsychotic parents of children with schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder: the University of California, Los Angeles Family Study. *Arch Gen Psychiatry, 59*(11), 1053-1060.
- Bentall, R. P. (2001). Social Cognition and Delusional Beliefs. In P. W. Corrigan & D. Penn (Eds.), *Social Cognition and Schizophrenia* (pp. 123-148). Washington, DC: American Psychological Association.
- Bentall, R. P., Corcoran, R., Howard, R., Blackwood, N., & Kinderman, P. (2001). Persecutory delusions: a review and theoretical integration. *Clin Psychol Rev, 21*(8), 1143-1192.
- Bilder, R. M., et al. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry, 157*(4), 549-559.

- Bird, C. M., Castelli, F., Malik, O., Frith, U., & Husain, M. (2004). The impact of extensive medial frontal lobe damage on 'Theory of Mind' and cognition. *Brain, 127*(Pt 4), 914-928.
- Blair, R. J., & Cipolotti, L. (2000). Impaired social response reversal. A case of 'acquired sociopathy'. *Brain, 123* (Pt 6), 1122-1141.
- Brune, M. (2005). "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr Bull, 31*(1), 21-42.
- Brunet-Gouet, E., & Decety, J. (2006). Social brain dysfunctions in schizophrenia: A review of neuroimaging studies. *Psychiatry Res, 148*(2-3), 75-92.
- Brunet, E., Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M. C., & Decety, J. (2003). Abnormalities of brain function during a nonverbal theory of mind task in schizophrenia. *Neuropsychologia, 41*(12), 1574-1582.
- Channon, S., & Crawford, S. (2000). The effects of anterior lesions on performance on a story comprehension test: left anterior impairment on a theory of mind-type task. *Neuropsychologia, 38*(7), 1006-1017.
- Corcoran, R. (2003). Inductive reasoning and the understanding of intention in schizophrenia. *Cognit Neuropsychiatry, 8*(3), 223-235.
- Corcoran, R., Cahill, C., & Frith, C. D. (1997). The appreciation of visual jokes in people with schizophrenia: a study of 'mentalizing' ability. *Schizophr Res, 24*(3), 319-327.
- Corcoran, R., & Frith, C. (1996). Conversational conduct and the symptoms of schizophrenia. *Cognit Neuropsychiatry, 1*(4), 305-318.
- Corcoran, R., & Frith, C. D. (2003). Autobiographical memory and theory of mind: evidence of a relationship in schizophrenia. *Psychol Med, 33*(5), 897-905.
- Corcoran, R., Mercer, G., & Frith, C. D. (1995). Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating "theory of mind" in people with schizophrenia. *Schizophr Res, 17*(1), 5-13.
- Corrigan, P. W. (1997). The social perceptual deficits of schizophrenia. *Psychiatry, 60*(4), 309-326.
- Corrigan, P. W., & Penn, D. (2001). Introduction : Framing Models of Social Cognition and Schizophrenia. In P. W. Corrigan & D. Penn (Eds.), *Social Cognition and Schizophrenia* (pp. 3-37). Washington, D.C.: American Psychological Association.

- Corrigan, P. W., & Toomey, R. (1995). Interpersonal problem solving and information processing in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 21(3), 395-403.
- Davidson, M., et al. (1999). Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry*, 156(9), 1328-1335.
- Dworkin, R. H., et al. (1993). Childhood precursors of affective vs. social deficits in adolescents at risk for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 19(3), 563-577.
- Edwards, J., Jackson, H. J., & Pattison, P. E. (2002). Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clin Psychol Rev*, 22(6), 789-832.
- Edwards, J., Pattison, P. E., Jackson, H. J., & Wales, R. J. (2001). Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 48(2-3), 235-253.
- Fine, C., Lumsden, J., & Blair, R. J. (2001). Dissociation between 'theory of mind' and executive functions in a patient with early left amygdala damage. *Brain*, 124(Pt 2), 287-298.
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E., & Clare, L. (2005). A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol Rev*, 15(2), 73-95.
- Fiske, S. T. (1995). Social cognition. In T. A. (Ed.), *Advanced Social Psychology* (pp. 149-193). New York: McGraw Hill.
- Fiske, S. T., & Taylor, S. E. (1991). *Social cognition* (2nd ed.). New York: McGraw-Hill.
- Fitzgerald, D., et al. (2004). Cognitive functioning in young people with first episode psychosis: relationship to diagnosis and clinical characteristics. *Aust N Z J Psychiatry*, 38(7), 501-510.
- Frith, C. D. (1992). *Cognitive neuropsychology of schizophrenia*: Hove East Sussex : Lawrence Erlbaum.
- Frith, C. D., & Corcoran, R. (1996). Exploring 'theory of mind' in people with schizophrenia. *Psychol Med*, 26(3), 521-530.
- Frith, C. D., & Done, D. J. (1989). Experiences of alien control in schizophrenia reflect a disorder in the central monitoring of action. *Psychol Med*, 19(2), 359-363.

- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*, 26(1), 119-136.
- Green, M. F., & Nuechterlein, K. H. (2004). The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophr Res*, 72(1), 1-3.
- Green, M. F., et al. (2004). Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry*, 56(5), 301-307.
- Gregory, C., et al. (2002). Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain*, 125(Pt 4), 752-764.
- Hans, S. L., Marcus, J., Henson, L., Auerbach, J. G., & Mirsky, A. F. (1992). Interpersonal behavior of children at risk for schizophrenia. *Psychiatry*, 55(4), 314-335.
- Happe, F., Malhi, G. S., & Checkley, S. (2001). Acquired mind-blindness following frontal lobe surgery? A single case study of impaired 'theory of mind' in a patient treated with stereotactic anterior capsulotomy. *Neuropsychologia*, 39(1), 83-90.
- Hardy-Bayle, M. (1992). Action planning and communication in schizophrenia. *Psychologie Française*, 37, 235-244.
- Hardy-Bayle, M. (1994). Organisation de l'action, phénomènes de conscience et représentation mentale de l'action chez des schizophrènes. *Actualités Psychiatriques*, 20, 393-400.
- Harrington, L., Siegert, R. J., & McClure, J. (2005). Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cognit Neuropsychiatry*, 10(4), 249-286.
- Heavey, L., Phillips, W., Baron-Cohen, S., & Rutter, M. (2000). The Awkward Moments Test: a naturalistic measure of social understanding in autism. *J Autism Dev Disord*, 30(3), 225-236.
- Herold, R., Tenyi, T., Lenard, K., & Trixler, M. (2002). Theory of mind deficit in people with schizophrenia during remission. *Psychol Med*, 32(6), 1125-1129.
- Inoue, Y., et al. (2006). Impairment of theory of mind in patients in remission following first episode of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256(5), 326-328.

- Janssen, I., Krabbendam, L., Jolles, J., & van Os, J. (2003). Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatr Scand*, *108*(2), 110-117.
- Johnstone, E. C., MacMillan, J. F., Frith, C. D., Benn, D. K., & Crow, T. J. (1990). Further investigation of the predictors of outcome following first schizophrenic episodes. *British Journal of Psychiatry* *157*, 182-189.
- Karmiloff-Smith, A. (2000). Discussion in "Social complexity and social intelligence". In G. Bock, J. Goode, K. Webb, U. Chichester & J. W. Sons (Eds.), *Symposium on the Nature of Intelligence* (pp. 199).
- Karmiloff-Smith, A., Klima, E., Bellugi, U., Grant, J., & Baron-Cohen, S. (1995). Is there a social module? language, face processing, and theory of mind in individuals with William syndrome. *Journal of Cognitive Neuroscience* *7*, 196-208.
- Kern, R. S., Green, M. F., Nuechterlein, K. H., & Deng, B. H. (2004). NIMH-MATRICES survey on assessment of neurocognition in schizophrenia. *Schizophr Res*, *72*(1), 11-19.
- Klin, A. (2000). Attributing social meaning to ambiguous visual stimuli in higher-functioning autism and Asperger syndrome: The Social Attribution Task. *J Child Psychol Psychiatry*, *41*(7), 831-846.
- Kraepelin, E. (1919). *Dementia praecox and paraphrenia*. Edinburgh, Scotland: E.S. Levingston.
- Krstev, H., Jackson, H., & Maude, D. (1999). An investigation of attributional style in first-episode psychosis. *Br J Clin Psychol*, *38* (Pt 2), 181-194.
- Lee, K. H., et al. (2006). A functional magnetic resonance imaging study of social cognition in schizophrenia during an acute episode and after recovery. *Am J Psychiatry*, *163*(11), 1926-1933.
- Leonhard, C., & Corrigan, P. W. (2001). Social Perception in Schizophrenia. In P. W. Corrigan & D. Penn (Eds.), *Social cognition and schizophrenia* (pp. 73-95). Washington, D.C.: American Psychological Association.
- Liddle, P. F., & Morris, D. L. (1991). Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *Br J Psychiatry*, *158*, 340-345.
- Lough, S., Gregory, C., & Hodges, J. R. (2001). Dissociation of social cognition and executive function in frontal variant frontotemporal dementia. *Neurocase*, *7*(2), 123-130.

- Mandal, M. K., Pandey, R., & Prasad, A. B. (1998). Facial expressions of emotions and schizophrenia: a review. *Schizophr Bull*, 24(3), 399-412.
- Martin, J. A., & Penn, D. L. (2002). Attributional style in schizophrenia: an investigation in outpatients with and without persecutory delusions. *Schizophr Bull*, 28(1), 131-141.
- Moritz, S., et al. (2002). Neurocognitive performance in first-episode and chronic schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 252(1), 33-37.
- Morrison, A. P., & Wells, A. (2003). A comparison of metacognitions in patients with hallucinations, delusions, panic disorder, and non-patient controls. *Behav Res Ther*, 41(2), 251-256.
- Mueser, K. T., et al. (1996). Emotion recognition and social competence in chronic schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 105(2), 271-275.
- Nuechterlein, K. H., et al. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*, 72(1), 29-39.
- Ostrom, T. M. (1984). The sovereignty of social cognition. In R. S. W. T. K. Srull (Ed.), *Handbook of social cognition* (Vol. 1, pp. 1-37). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Palmer, B. W., et al. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, 11(3), 437-446.
- Penn, D. L., Corrigan, P. W., Bentall, R. P., Racenstein, J. M., & Newman, L. (1997). Social cognition in schizophrenia. *Psychol Bull*, 121(1), 114-132.
- Peralta, V., & Cuesta, M. J. (1999). Dimensional structure of psychotic symptoms: an item-level analysis of SAPS and SANS symptoms in psychotic disorders. *Schizophr Res*, 38(1), 13-26.
- Perlick, D., Stastny, P., Mattis, S., & Teresi, J. (1992). Contribution of family, cognitive and clinical dimensions to long-term outcome in schizophrenia. *Schizophr Res*, 6(3), 257-265.
- Pickup, G. J., & Frith, C. D. (2001). Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychol Med*, 31(2), 207-220.
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Chimpanzee problem-solving: a test for comprehension. *Science*, 202(4367), 532-535.

- Randall, F., Corcoran, R., Day, J. C., & Bentall, R. P. (2003). Attention, theory of mind, and causal attributions in people with persecutory delusions: A preliminary investigation. *Cognit Neuropsychiatry*, 8(4), 287-294.
- Riley, E. M., et al. (2000). Neuropsychological functioning in first-episode psychosis-evidence of specific deficits. *Schizophr Res*, 43(1), 47-55.
- Russell, T. A., et al. (2000). Exploring the social brain in schizophrenia: left prefrontal underactivation during mental state attribution. *Am J Psychiatry*, 157(12), 2040-2042.
- Saltzman, J., Strauss, E., Hunter, M., & Archibald, S. (2000). Theory of mind and executive functions in normal human aging and Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 6(7), 781-788.
- Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M., Nadel, J., Chevalier, J. F., & Widlocher, D. (1997). Attribution of mental states to others in schizophrenic patients. *Cognit Neuropsychiatry*, 2, 1-17.
- Sarfati, Y., & Hardy-Bayle, M. C. (1999). How do people with schizophrenia explain the behaviour of others? A study of theory of mind and its relationship to thought and speech disorganization in schizophrenia. *Psychol Med*, 29(3), 613-620.
- Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M. C., Brunet, E., & Widlocher, D. (1999). Investigating theory of mind in schizophrenia: influence of verbalization in disorganized and non-disorganized patients. *Schizophr Res*, 37(2), 183-190.
- Sarfati, Y., Passerieux, C., & Hardy-Bayle, M. (2000). Can verbalization remedy the theory of mind deficit in schizophrenia? *Psychopathology*, 33(5), 246-251.
- Sorger, B., Goebel, R., Schiltz, C., & Rossion, B. (2007). Understanding the functional neuroanatomy of acquired prosopagnosia. *Neuroimage*.
- Stuss, D. T., Gallup, G. G., Jr., & Alexander, M. P. (2001). The frontal lobes are necessary for 'theory of mind'. *Brain*, 124(Pt 2), 279-286.
- Walker, E. F. (1994). Developmentally moderated expressions of the neuropathology underlying schizophrenia. *Schizophr Bull*, 20(3), 453-480.
- Yamada, M., et al. (2007). Social cognition and frontal lobe pathology in schizophrenia: A voxel-based morphometric study. *Neuroimage*, 35(1), 292-298.

CHAPITRE 2 :

Article 1

Social cognitive impairments in first episode psychosis

Marie-Claude Bertrand, Hazel Sutton, Amélie M. Achim, Ashok K.Malla &
Martin Lepage

Accepté à Schizophrenia Research

Social cognitive impairments in first episode psychosis

Marie-Claude Bertrand^{1,2}, Hazel Sutton², Amélie M. Achim^{2,3}, Ashok K.Malla^{2,3} & Martin Lepage^{2,3}

¹ Department of Psychology, University of Montréal
90 Vincent-d'Indy Avenue
Montreal (Quebec) H2V 2S9

² Douglas Hospital Research Centre, Montreal, Canada
6875 Lasalle
Montreal (Quebec) H4H 1R3

³ Department of Psychiatry, McGill University
1033 Pine Avenue West
Montreal (Quebec) H3A 1A1

Corresponding author:

Martin Lepage Ph.D.
Douglas Hospital Research Centre – FBC1
6875 boulevard LaSalle
Verdun, Québec
H4H 1R3, CANADA

Tel.: (514) 761-6131 ext. 4393

Fax: (514) 888-4064

Abstract

Background: Social cognition is a complex phenomenon involving several distinct processes. Numerous studies have shown that individuals with schizophrenia are largely impaired on this domain of cognition. However, most have focused on a single aspect of social cognition, namely “theory of mind” and/or included patients with long standing illness.

Objective: The main objective of the present study was to identify social cognition deficits in first episode of schizophrenia spectrum psychosis using a case control design and a comprehensive assessment that allowed the exploration of several dimensions of this phenomenon.

Subjects: 36 patients with a first episode of psychosis and 25 healthy controls participated in this study.

Material: Measures of social cognition included the Hinting Task and the Four Factor Test of Social Intelligence.

Results: Significant group differences were found on both tasks, but the Four Factor Test of Social Intelligence revealed a stronger group effect and the effects observed remained significant once IQ was covaried. Social cognition did not show any correlations with level of symptoms.

Conclusion: Social cognition deficits are present during the first episode of psychosis. These impairments do not seem to be a consequence of group differences in overall intellectual functioning and are likely to be state-independent.

Introduction

Cognitive deficits are known to be a core feature of schizophrenia. In fact, 90% of people with schizophrenia are impaired in one cognitive domain and 75% have at least two distinct neurocognitive dysfunctions (Palmer et al., 1997). These deficits are known to be present before the illness onset (Davidson et al., 1999), which suggests that they are not a consequence of the symptoms, but instead part of a predisposition to schizophrenia (Asarnow et al., 2002). They are also highly predictive of functional outcomes (e.g. (Green, 1996; Green et al., 2000)).

In order to address the need for new treatments for cognitive dysfunctions, the National Institute of Mental Health (NIMH) recently developed the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) (e.g.(Green, Kern et al., 2004)). In an effort to develop a reliable and valid cognitive battery to be used in future clinical trials, MATRICS investigators identified important separable cognitive dimensions in schizophrenia. Along with six other domains, social cognition has been recommended for inclusion in the battery, thus being recognized as an important factor mediating the cognitive status of patients with schizophrenia (Nuechterlein et al., 2004).

Social cognitive abilities are composed of several mental operations, such as the perception, interpretation and processing of social information (Ostrom, 1984). One of the cardinal aspects of social cognition has been termed “theory of mind” (Premack & Woodruff, 1978), which involves the ability to conceptualize other people’s beliefs, thoughts and intentions in order to explain and anticipate their behavior. A burgeoning interest in the study of theory of mind in schizophrenia in recent years may be related to the need to understand impairments in social functioning, one of the most distinctive characteristics of schizophrenia (American Psychiatric Association, 1994). Specific skills associated with social functioning are severely impaired in this population (Harrington et al., 2005). These skills are not

related to a fluctuating state, associated with the acute phase of the illness, but have been shown to be present in the remission phase, implying that they are an enduring trait variable (Herold et al., 2002; Janssen et al., 2003). Based on this assumption, theory of mind deficits should be present early in the course of illness, a suggestion reminiscent of Frith's hypothesis (1992) that these skills are impaired following the first episode of psychosis.

In comparison to memory, attention and other cognitive domains, social cognition has received only scant attention in neuropsychological studies of schizophrenia, especially during first episode psychosis. In fact, very few studies focused purposely on these abilities early after the disease onset (J. Addington et al., 2006; Edwards et al., 2001; Inoue et al., 2006; Krstev et al., 1999). However, some limitations in these studies suggest that future work is needed. For instance, in one of these studies (Inoue et al., 2006) the sample was confined to only schizophrenia paranoid type in remission and had an unusually high proportion of females thus limiting its generalizability. In addition, the results were limited to theory of mind processes and no other neuropsychological measures, such as IQ, were reported. Other studies did have representative samples of persons with first-episode psychosis but the assessment of social cognition was limited to a single aspect of social cognition, including affect recognition (J. Addington et al., 2006; Edwards et al., 2001) or attributional bias (Krstev et al., 1999).

Given the potential significance of social cognition for functional recovery in psychotic disorders, there is indeed a need to further explore social cognition soon after the onset of a first episode of psychosis. The aim of this study, therefore, is to examine these specific skills in a sample of young patients presenting with a first episode of schizophrenia spectrum psychosis. Moreover, in order to enhance construct validity, we propose a comprehensive assessment that will allow us to explore several dimensions of social cognition, including the Hinting Task, which has been shown to be a good measure of mentalizing abilities, and the Four Factor Test of

Social Intelligence (O'Sullivan & Guilford, 1976), which engages a wider range of social cognitive abilities. While the former has been widely used with psychiatric populations (Bora et al., 2005; Corcoran et al., 1997; Corcoran & Frith, 2003; Corcoran et al., 1995; Marjoram et al., 2005; Randall et al., 2003), the latter is being used for the first time with schizophrenia spectrum patients. This task also allows the exploration of both verbal and non-verbal aspects of social cognition. Additionally, because IQ has been shown to correlate with some aspects of social cognition (e.g. theory of mind skills) (Corcoran et al., 1997; Corcoran et al., 1995), it will be included as a covariate. Finally, the relationship between social cognition and clinical variables, such as positive symptoms, negative symptoms, anxiety and depression will also be explored.

Based on previous findings indicating that 'theory of mind' impairments are an underlying trait in schizophrenia (Janssen et al., 2003) and in first-episode psychosis (Inoue et al., 2006) we hypothesise that such deficits as well as impairments in other social cognitive processes will be present at the time of the first episode of psychosis.

Methods

Participants

Thirty-six patients (23 males, 13 females) with a first episode of schizophrenia spectrum disorder were recruited from the Douglas Hospital's Prevention and Early Intervention for Psychoses Program (PEPP-Montréal) to participate in this study. Diagnoses for these patients included schizophrenia (n=21), schizoaffective disorder (n=8), psychosis not otherwise specified (n=6) and schizophreniform disorder (n=1). Additionally, six patients had a past history of major depressive disorder and 21 had a history of past substance abuse (mostly cannabis and alcohol) but none met the DSM-

IV criteria for substance abuse and/or dependence at the time of the evaluation (American Psychiatric Association, 1994). The diagnoses were made by a trained interviewer, using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (First et al., 1998), before being confirmed through a consensus meeting attended by at least two senior psychiatrists. The testing session was performed after the beginning of antipsychotic therapy (median = 132.5 days; mean = 143 days; range = 0-579 days), when the patients were stable enough to be part of the study. At the time of testing, thirty-two first episode patients were taking antipsychotics (Risperidone: n = 14, mean dose = 1.89 mg; Olanzapine: n = 13, mean dose = 10.58 mg; Quetiapine: n = 4, mean dose = 362.5 mg; Haloperidol n = 1, dose = 1.5 mg) and four were free of neuroleptic medication. In addition, four patients were taking antidepressants (Venlafaxine: n = 3, mean dose = 112.5 mg; Escitalopram: n = 1, dose = 10 mg; Citalopram: n = 1, dose = 40 mg), three were taking benzodiazepines (Clonazepam: n = 2, dose = 0.3125 mg; Lorazepam: n = 1, dose = 0.5 mg) and three were taking anticholinergics (Benztropine: n = 3, mean dose = 1.67 mg).

Twenty-seven (14 males, 13 females) healthy controls also participated in this study. They were recruited by means of advertisements placed in local newspapers. A modified version of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder (SCID-1) was used to exclude present psychiatric illness. Medical history was also explored and none of the subjects presented with past neurological or psychiatric problems, nor did they have a first-degree family member with schizophrenia. The groups were matched for age, gender and parental socio-economic status (assessed using the Hollingshead two-factor index of social position (Miller, 1991)). Finally, written consent was obtained from all participants in a manner approved by the Douglas Hospital and the Montreal Neurological Institute's research ethics boards.

Clinical and neuropsychological data

All first episode psychosis subjects underwent a comprehensive clinical evaluation, including the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) (Andreasen, 1984b), the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen, 1984a), the Hamilton Anxiety Scale (HMS) (Riskind et al., 1987) and the Calgary Depression Scale (CDS) (D. Addington et al., 1990).

The Edinburgh Inventory (Oldfield, 1971) was used to assess the handedness of each participant. However, because of the increased prevalence of non-right-handedness observed in schizophrenia (Sommer et al., 2001) (Dragovic & Hammond, 2005), laterality was not considered as a matching criteria.

Finally, all participants were administered a complete neuropsychological assessment, which consisted of a short version of the Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition (WAIS-III) (e.g. Similarities, Arithmetic, Digit Span, Information, Letter-Number Sequencing, Picture Completion, Digit Symbol Coding, Block Design and Matrix Reasoning) (Weschler, 1997a), the Wechsler Memory Scale – Third Edition (Logical Memory I & II, Visual Reproductions I & II, and Spatial Span) (Weschler, 1997b), the D2 test of Attention (Brickemkamp & Zillmer, 1998), the Trail Making Tests (A & B) (Reitan, 1992), the Stroop Test (Stroop, 1935). Demographic, clinical and neuropsychological and data are summarized in Table 1.

Behavioral procedure

Social cognitive abilities were assessed using two different measures: the Hinting Task (Corcoran et al., 1995) and the Four Factor Tests of Social Intelligence (O'Sullivan & Guilford, 1976). The Hinting Task is a measure of pragmatic language, in which the speaker's intention must be inferred. Ten stories involving two people

are read, each one ending with a character saying something. The examinee is then asked some questions about the meaning of the character's statements.

The Four Factor Tests of Social Intelligence measures the ability to understand thoughts, feelings and intentions of other people and consists of four different behavioral cognitive subtests. Three of these subtests use pictorial stimuli (comic strips and drawings), whereas the fourth one employs printed sentences only, providing an additional measure of verbal comprehension.

(1) The Cartoon Prediction test is a 14-item task that measures the ability to predict social consequences. The examinee must select, from four alternative cartoon frames, the one that most likely follows from an interpersonal situation depicted in the first cartoon frame.

(2) The Expression Grouping subtest is a 15-item task that involves the ability to abstract common attributes from different expressive images. Each item of the test consists of a group of three pictures representing either facial expression, hand gestures, or body posture, that correspond to a common thought, feeling or intention. In order to demonstrate a correct understanding of the situation, the participant must select the picture representing the same emotion from four alternative pictures of expressions.

(3) Based on the principle that similar expressional cues can be associated with different meanings as a function of different contexts, the Social Translation subtest is a 12-item task designed to measure the ability to recognize changes in behavioral meaning. Thus, for each item, the examinee must choose which one of three possible sentences has a different meaning than the one initially presented in the target.

(4) Finally, the Missing Cartoons subtest is a 14-item task measuring the ability to consider social context. Each item consists of an incomplete cartoon panel and, after interpreting each scene, the examinee is asked to choose, from four alternative cartoons, the one that best completes the blank in the cartoon panel, giving the story a logical stream.

Altogether, these subtests yielded four distinct scores and a global composite score of social cognition. The clinical, standardized neuropsychological, and social cognitive data were collected in three different sessions for the first episode psychosis group, and in one or two sessions for the control group. To confirm that the data were normally distributed, results indexing the effect of the neuropsychological variables, including social cognition, were visually inspected and outliers were removed on a variable by variable basis. Additionally, some of the data were incomplete as a few participants refused to complete some of the tasks.

Results

Clinical and neuropsychological sessions were performed as close as possible to the social cognition assessment session (clinical: median = 16.50 days; mean = 22.17 days; range = 0-71 day; neuropsychological: median = 60 days, mean = 79.40 days, range: 0-221 days). In the healthy control group, neuropsychological and social cognition data were collected in one or two testing sessions with relatively short time between assessments (median: 0 days; mean = 13.31 days, range: 0-149 days).

Demographic results

Parametric and nonparametric tests revealed that there were no significant differences between the two groups for age ($t(61) = -1.59, p = .118$), gender ($\chi^2 =$

.337, $p = .439$) or socioeconomic status (Mann-Whitney $U = 376$, $p = .115$). See Table 1 for a summary of the demographic variables.

Standardized neuropsychological results

Independent samples t -tests were conducted to explore group differences on the different neuropsychological variables. Consistent with numerous studies showing neurocognitive dysfunction in first episode psychosis (e.g. (Bilder et al., 2000; Townsend et al., 2001), group differences were found on several cognitive measures, including tasks of verbal memory ($t(58) = -4.521$, $p < .0001$), visual memory ($t(49) = -4.083$, $p < .0001$), attention ($t(58) = -3.215$, $p = .002$) and executive functioning (Color-Word condition of the Stroop test: ($t(57) = -3.293$, $p = .002$). Those group differences remained significant after correcting for multiple comparisons.

Finally, control participants appeared to have significantly higher IQ ($p < 0.001$). Results of the standardized neuropsychological testing are shown in Table I.

Social cognition results

Differences among the two social cognition tests were assessed using an Analysis of Covariance (ANCOVA), with IQ entered as covariate. Previous studies have shown a significant relationship between measures of some aspects of social cognition and estimates of IQ (Corcoran et al., 1997; Corcoran et al., 1995). In the present study, IQ was strongly and positively correlated with social cognition measures, both in the first episode psychosis group (Hinting Task: $r = 0.46$, $p = .006$; Four Factor Test of Social Intelligence: $r = 0.73$, $p < .0001$), and to a lesser extent in the control group (Hinting Task: $r = 0.18$, $p = .385$; Four Factor Test of Social Intelligence: $r = 0.35$, $p = .091$). The ANCOVA for the Hinting task revealed a significant effect of

group ($F(1,57)=5.221$, $p=.03$), and IQ ($F(1,57)=11.47$, $p=.001$). The ANCOVA for the global score on the Four Factor Test of Social Intelligence showed additional significant group effects ($F(1,57)=11.08$, $p=.002$) and a significant effect of IQ ($F(1,57)=44.58$, $p<0.001$), supporting the notion that social cognition deficits are present in first episode psychosis. Subsequent analyses were conducted to test for the homogeneity of the regression slopes and revealed no significant interaction between Group and IQ (Hinting Task: $F(1,56)=1.01$, $p=.32$; Four Factor Test of Social Intelligence: $F(1,56)=3.29$, $p=.08$). These results confirm that all statistical assumptions were met for our ANCOVA. Figure 1 illustrates the performance of both groups on the two social cognition tasks.

Finally, separate t-tests were applied to each of the four subtests of the Four Factor Test of Social Intelligence. Highly significant group differences were found for each subtest (all $ps < 0.001$), suggesting that social cognitive deficits in first episode psychosis may be present in both verbal and non-verbal modalities. The mean scores of these four subtests are shown in Figure 2. Finally, we computed effect sizes for the different neuropsychological measures and, as illustrated in Figure 3, the tasks of social cognition had the strongest effects.

Correlations between social cognition and symptoms

There were no significant correlations between any measures of social cognition (including global measures and different subscales measures) and either positive symptoms, negative symptoms, depression, or anxiety. Moreover, because it has often been suggested that the structure of symptoms in schizophrenia might not be best represented by two dimensions (positive and negative symptoms) (Arndt et al., 1991) (Mortimer et al., 1990), a three-dimensional symptom model was also used (Liddle, 1987). This model suggests that the primary symptoms of schizophrenia consist of three syndromes, each representing different pathological processes:

psychomotor poverty (including poverty of speech, decreased spontaneous movements and blunted affect), disorganization (poverty of content of speech, inappropriate affect and thought disorder) and reality distortion (hallucinations and delusions). Again, there was no correlation between social cognitive performance and any of the three symptom subgroups, thus suggesting that social cognitive deficits in first episode psychosis are independent of general psychopathology.

To further explore the relationship between social cognitive performance and positive and negative symptoms, we compared the performance of the first episode participants that were in remission at the time of testing to non-remitted patients. For definition of remission we used the criteria recently proposed by a consensus group (Andreasen et al., 2005). While these criteria include level of symptoms (SAPS and SANS item scores of ≤ 2) and duration (maintained for a 6 month period) we chose to exclude the 6 month duration criterion since our patients were recent onset psychotic patients and would not have had the time to show the duration criterion. Thus we identified 8 patients who were in remission and 28 who were not. We compared the performance of these two subgroups on the Four Factor Tests of Social Intelligence (including subtests and composite scores), as well as on the Hinting Task and, in both cases, there were no significant differences between the two groups on the Four Factor Test of Social Intelligence (all $t(34) > 1.24$, $p > .162$) or on the Hinting task ($t(34) = 1.936$, $p = .061$). Because of the large sample size difference, we further compared those 8 patients in remission to the 8 non-remitted patients with the highest SAPS and SANS ratings at the time of testing. Again this analysis revealed no significant group differences on the measures of social cognition (all $t(14) < 1.247$, $p > .233$). Hence it appears that, even when we selected patients to maximize the difference in symptom ratings for comparison, the clinical state (remitted vs non-remitted) did not significantly affect the severity of social cognitive deficits.

Discussion

This study examined social cognitive skills in a group of patients presenting for treatment of their first episode of a schizophrenia spectrum psychotic disorder. On the basis of the results obtained in previous studies indicating that deficits of social cognition are present at different stages of the illness, it was predicted that, in comparison to the control group, the first episode psychosis group would be more impaired on the selected tasks. The results confirmed our hypothesis showing highly significant differences between the patient and control groups on measures of social cognition. This suggests the potential presence of social cognitive deficits in the clinical group. These deficits were found both on the Hinting Task, and the Four Factor Test of Social Intelligence, suggesting that they are present independent of the modality used (verbal or non-verbal). However, the group effect appeared to be of greater magnitude for the Four Factor Test of Social Intelligence which indicates that this tool may be more sensitive than the Hinting Task for the identification of social cognitive deficits in specific psychiatric populations. Moreover, this task allows the measurement of several aspects of social cognition which makes it particularly interesting from a theoretical point of view. In fact, social cognition is a complex cognitive domain, including theory of mind abilities, but also several other distinct processes. The use of the Four Factor Test of Social Intelligence, in addition to another well-known measure, clearly indicated that the deficits of social cognition in first episode psychosis extend beyond the specific theory of mind impairments and reveal general deficits in the field of social cognition. More specifically, the results obtained in this study showed that first episode psychosis patients not only have difficulties attributing intentions to other people, but they are also impaired at predicting social consequences, abstracting common characteristics from different stimuli and taking social context into consideration.

Because the Hinting Task had previously been used with chronic patients, it was of particular interest to include it in our study in order to compare those findings

with the performance of our first episode psychosis group. Interestingly, mean performance for the first episode group in this study was quite similar to the mean scores obtained in previous studies of a more chronic disorder (Corcoran, 2003; Corcoran et al., 1995). This similarity between the two populations seems to indicate that illness chronicity may not exacerbate social cognitive deficits in schizophrenia although only longitudinal studies of a cohort of first episode psychosis can provide a more definitive answer in this regard.

Notably, the between groups differences we observed were still present after IQ was covaried out, implying that these results were not the consequence of differences in overall intellectual functioning among the two groups. In addition, no significant correlations were observed between social cognitive measures, psychotic symptoms severity (divided in two or three dimensions), level of depression, or anxiety. This strongly suggests that the evidence for social cognitive deficits in first episode psychosis reported in the present study is independent of general psychopathology. Moreover, our analyses showed no performance advantage for the subgroup of patients in remission compared to the non-remitted group. As a result, it appears that social cognitive deficits in first episode psychosis represent a stable and, perhaps, trait-like entity. The relative dissociation of social cognitive deficits and psychopathology, combined with evidence of significant deficits in both chronic people with schizophrenia (Harrington et al., 2005) and first-degree non psychotic relatives (Janssen et al., 2003) all support the notion that social cognitive deficits are not state dependent. However, future longitudinal studies, where measures of social cognition are administered at several time points, will be necessary to confirm these findings.

The results obtained in this study also revealed stronger effect sizes for social cognition in comparison to standardized neuropsychological tasks, suggesting that this cognitive domain may represent the most important magnitude of difference between patients with first episode psychosis and the control group. In order to assess

the strength and consistency of neurocognitive deficits in schizophrenia, Heinrichs and Zakzanis (1998) conducted a meta-analysis involving 204 studies. According to their findings, the most important difference between patients and controls appeared to be at the verbal memory level ($M_d = 1.41$). However, the neurocognitive categories considered in this meta-analysis did not include social cognition, which can perhaps explain the recent increase of interest in the study of social cognition in schizophrenia.

Finally, another issue to be discussed is the role of social cognitive impairments in predicting functional outcome. There is a strong relationship between cognitive dysfunction in schizophrenia and several outcome factors, including; behaviour in the community (including activities of daily living, and performance at work or at school); social problem solving abilities; and success in rehabilitation programs, not only in patients with long standing illness (Green et al., 2000), but also in patients with first episode psychosis (Malla et al., 2002). Furthermore, neurocognitive deficits are more likely to predict functional outcome than psychotic symptoms (Green, 1996). To date, there is some evidence to indicate that aspects of social cognition, such as facial-affect recognition and perception of social situations are related to social functioning in schizophrenia (Brune, 2005a; Corrigan & Toomey, 1995; Mueser et al., 1996; Pinkham & Penn, 2006; Roncone et al., 2002). Similar to the conclusions drawn by Penn and colleagues (2001), the evolution of this association over time and the study of distinct subgroups of schizophrenia deserve further investigation (Penn et al., 2001). For instance, the study of the relationship between deficits in social cognition and functional outcome in first episode psychosis could help in the development of psychosocial skills training programs, with the aim of building greater functional independence relatively early in the course of illness. This could potentially have positive consequences by preventing the entrenchment of social deficits.

Conclusions

In comparison to healthy controls matched for age, gender, education and parental socio-economic status, first episode psychosis patients show significant impairments on several aspects of social cognition, including theory of mind, affect recognition and social cue perception. Observed group effects appeared to be of greater magnitude for the Four Factor Test of Social Intelligence, which indicates that this tool may be more sensitive than the Hinting Task for the identification of social cognitive deficits in schizophrenia. Because the latter has typically been used with chronic patients, a comparison of the mean performance of this population with mean scores obtained in our first episode psychosis group showed similar patterns suggesting that illness chronicity may not exacerbate social cognitive deficits in schizophrenia. The group difference remained significant with IQ as a covariate and no significant correlation was found with clinical symptoms. Moreover, no significant differences have been found within remitted and non-remitted patients, indicating that the deficits appear to be state-independent.

In sum, social cognition in schizophrenia deserves further investigation. Among other things, it would also be relevant to include social cognitive data in future meta-analysis focusing on neurocognitive dysfunctions in schizophrenia. Finally, future work may also benefit from the assessment of the impact of these impairments on functional outcome.

References

Addington, D., Addington, J., Schissel, B., 1990. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 3, 247-251.

Addington, J., Saeedi, H., Addington, D., 2006. Facial affect recognition: a mediator between cognitive and social functioning in psychosis? *Schizophr Res* 85, 142-150.

American Psychiatric Association, 1994. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* 4th ed. American Psychiatric Pub., Washington, DC.

Andreasen, N.C., 1984a. Modified scale for the assessment of negative symptoms (SANS). University of Iowa, Iowa City.

Andreasen, N.C., 1984b. Scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). University of Iowa, Iowa City.

Andreasen, N.C., Carpenter, W.T., Jr., Kane, J.M., Lasser, R.A., Marder, S.R., Weinberger, D.R., 2005. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 162, 441-449.

Arndt, S., Alliger, R.J., Andreasen, N.C., 1991. The distinction of positive and negative symptoms. The failure of a two-dimensional model. *Br J Psychiatry* 158, 317-322.

Asarnow, R.F., Nuechterlein, K.H., Subotnik, K.L., Fogelson, D.L., Torquato, R.D., Payne, D.L., Asamen, J., Mintz, J., Guthrie, D., 2002. Neurocognitive impairments in nonpsychotic parents of children with schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder: the University of California, Los Angeles Family Study. *Arch Gen Psychiatry* 59, 1053-1060.

Bilder, R.M., Goldman, R.S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J.A., Pappadopulos, E., Willson, D.F., Alvir, J.M., Woerner, M.G., Geisler, S., Kane, J.M., Lieberman, J.A., 2000. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 157, 549-559.

Bora, E., Vahip, S., Gonul, A.S., Akdeniz, F., Alkan, M., Ogut, M., Eryavuz, A., 2005. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 112, 110-116.

Brickenkamp, R., Zillmer, E., 1998. *The d2 Test of Attention*. Hogrefe & Huber Publishers, Seattle, WA.

Brune, M., 2005. Emotion recognition, 'theory of mind,' and social behavior in schizophrenia. *Psychiatry Res* 133, 135-147.

Corcoran, R., 2003. Inductive reasoning and the understanding of intention in schizophrenia. *Cognit Neuropsychiatry* 8, 223-235.

Corcoran, R., Cahill, C., Frith, C.D., 1997. The appreciation of visual jokes in people with schizophrenia: a study of 'mentalizing' ability. *Schizophr Res* 24, 319-327.

Corcoran, R., Frith, C.D., 2003. Autobiographical memory and theory of mind: evidence of a relationship in schizophrenia. *Psychol Med* 33, 897-905.

Corcoran, R., Mercer, G., Frith, C.D., 1995. Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating "theory of mind" in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 17, 5-13.

Corrigan, P.W., Toomey, R., 1995. Interpersonal problem solving and information processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 21, 395-403.

Davidson, M., Reichenberg, A., Rabinowitz, J., Weiser, M., Kaplan, Z., Mark, M., 1999. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry* 156, 1328-1335.

Dragovic, M., Hammond, G., 2005. Handedness in schizophrenia: a quantitative review of evidence. *Acta Psychiatr Scand* 111, 410-419.

Edwards, J., Pattison, P.E., Jackson, H.J., Wales, R.J., 2001. Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 48, 235-253.

First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B., 1998. Structured clinical interview for DSM-IV patient edition (*SCID-I/P V and SCID-I NP Version 2.0*). Biometric Research Department, New-York.

Green, M.F., 1996. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 153, 321-330.

Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., Mintz, J., 2000. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 26, 119-136.

Green, M.F., Kern, R.S., Heaton, R.K., 2004. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 72, 41-51.

Harrington, L., Siegert, R.J., McClure, J., 2005. Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cognit Neuropsychiatry* 10, 249-286.

Herold, R., Tenyi, T., Lenard, K., Trixler, M., 2002. Theory of mind deficit in people with schizophrenia during remission. *Psychol Med* 32, 1125-1129.

Inoue, Y., Yamada, K., Hirano, M., Shinohara, M., Tamaoki, T., Iguchi, H., Tonooka, Y., Kanba, S., 2006. Impairment of theory of mind in patients in remission following first episode of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256, 326-328.

Janssen, I., Krabbendam, L., Jolles, J., van Os, J., 2003. Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatr Scand* 108, 110-117.

Krstev, H., Jackson, H., Maude, D., 1999. An investigation of attributional style in first-episode psychosis. *Br J Clin Psychol* 38 (Pt 2), 181-194.

Liddle, P.F., 1987. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 151, 145-151.

Malla, A.K., Norman, R.M., Manchanda, R., Townsend, L., 2002. Symptoms, cognition, treatment adherence and functional outcome in first-episode psychosis. *Psychol Med* 32, 1109-1119.

Marjoram, D., Gardner, C., Burns, J., Miller, P., Lawrie, S.M., Johnstone, E.C., 2005. Symptomatology and social inference: a theory of mind study of schizophrenia and psychotic affective disorder. *Cognit Neuropsychiatry* 10, 347-359.

Miller, D.C., 1991. Hollingshead two-factor index of social position. *Handbook of research design and social measurement*. Sage Publications, Newbury Park, CA.

Mortimer, A.M., Lund, C.E., McKenna, P.J., 1990. The positive:negative dichotomy in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 157, 41-49.

Mueser, K.T., Doonan, R., Penn, D.L., Blanchard, J.J., Bellack, A.S., Nishith, P., DeLeon, J., 1996. Emotion recognition and social competence in chronic schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 105, 271-275.

Nuechterlein, K.H., Barch, D.M., Gold, J.M., Goldberg, T.E., Green, M.F., Heaton, R.K., 2004. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 72, 29-39.

O'Sullivan, M., Guilford, J.P. (Eds.), 1976. Four factor tests of social intelligence (behavioral cognition) : Manual of instructions and interpretations. Sheridan Psychological Services, Inc., Orange, CA.

Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97-113.

Ostrom, T.M., 1984. The sovereignty of social cognition. In: Srull, R.S.W.T.K. (Ed.), *Handbook of social cognition*. Erlbaum, Hillsdale, NJ, pp. 1-37.

Palmer, B.W., Heaton, R.K., Paulsen, J.S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M.J., Zisook, S., Jeste, D.V., 1997. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology* 11, 437-446.

Penn, D., Combs, D., Mohamed, S., 2001. Social cognition and social functioning in schizophrenia. In: Corrigan, P.W., Penn, D. (Eds.), *Social cognition and schizophrenia*. American Psychological Association, Washington, DC, pp. 27-121.

Pinkham, A.E., Penn, D.L., 2006. Neurocognitive and social cognitive predictors of interpersonal skill in schizophrenia. *Psychiatry Res* 143, 167-178.

Premack, D., Woodruff, G., 1978. Chimpanzee problem-solving: a test for comprehension. *Science* 202, 532-535.

Randall, F., Corcoran, R., Day, J.C., Bentall, R.P., 2003. Attention, theory of mind, and causal attributions in people with persecutory delusions: A preliminary investigation. *Cognit Neuropsychiatry* 8, 287-294.

Reitan, R.M., 1992. *Trail Making Test: Manual for administration and scoring*. Reitan Neuropsychology Laboratory, Arizona.

Riskind, J.H., Beck, A.T., Brown, G., Steer, R.A., 1987. Taking the measure of anxiety and depression. Validity of the reconstructed Hamilton scales. *J Nerv Ment Dis* 175, 474-479.

Roncione, R., Falloon, I.R., Mazza, M., De Risio, A., Pollice, R., Necozone, S., Morosini, P., Casacchia, M., 2002. Is theory of mind in schizophrenia more strongly

associated with clinical and social functioning than with neurocognitive deficits? *Psychopathology* 35, 280-288.

Sommer, I., Ramsey, N., Kahn, R., Aleman, A., Bouma, A., 2001. Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 178, 344-351.

Stroop, J., 1935. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*.

Townsend, L.A., Malla, A.K., Norman, R.M., 2001. Cognitive functioning in stabilized first-episode psychosis patients. *Psychiatry Res* 104, 119-131.

Weschler, D., 1997a. *Weschler Adult Intelligence Scale-III*. The Psychological Corporation, San Antonio, TX.

Weschler, D., 1997b. *Weschler Memory Scale - 3rd Edition*. The Psychological Corporation, New York.

Figure 1 Mean of performance of the first episode psychosis and control groups for the Hinting Task and the global score of the Four Factor Test of Social Intelligence. Error bars represent one standard-deviation.

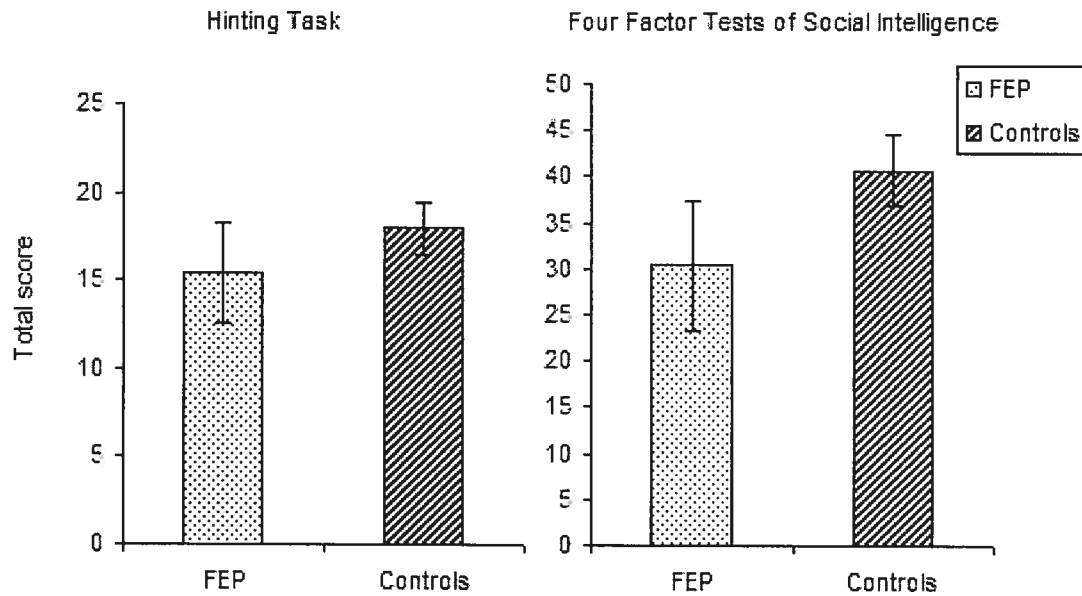


Figure 2 Mean of performance of the first episode psychosis and control groups for the 4 subtests of the Four Factor Test of Social Intelligence. Error bars represents one standard-deviation.

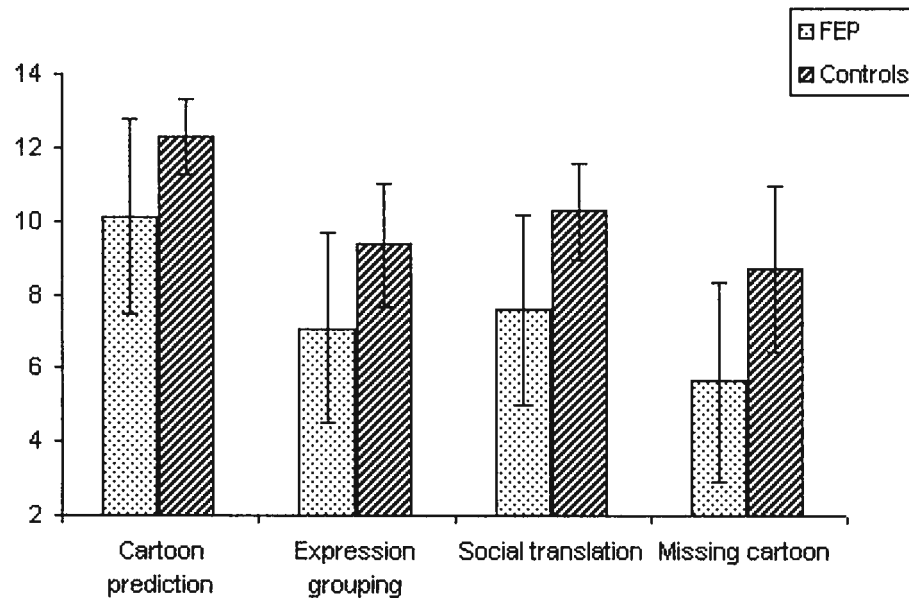


Figure 3 Effect sizes for social cognition and neuropsychological tasks.

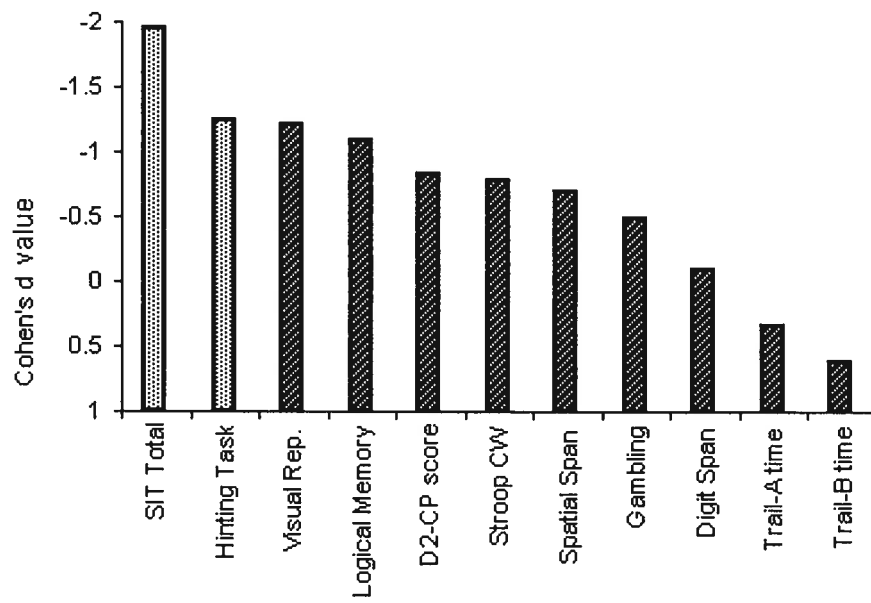


Tableau I Demographic, clinical and neuropsychological data

	First-episode psychosis			Healthy Controls			p-value
	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range	
Age	23	3.41	18-30	23.8	3.50	18-32	.864
	N	%		N	%		
Gender							.361
- Male	23	64		14	56		
- Female	13	36		11	44		
Handedness							.05
- Right-handed	26	72		23	92		
- Moderately right-handed	3	8		1	4		
- Ambidextrous	4	11		1	4		
- Moderately left-handed	2	5		-	-		
- Left-Handed	1	3		-	-		
Parental Socioeconomic Status							.215
- Lower	13	36		2	8		
- Lower-Middle	5	14		7	28		
- Middle	8	22		8	32		
- Upper-middle	9	25		8	32		
- Upper	1	3		-	-		
	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range	
SANS total	18.7	10.8	0-51	-	-	-	
SAPS total	7.9	11.8	0-62	-	-	-	
Liddle's 3-factor model							
- Psychomotor Poverty	16.7	9.3	0-41	-	-	-	
- Disorganisation	3.2	4.2	0-16	-	-	-	
- Reality Distortion	5.9	9.4	0-49	-	-	-	
Calgary depression scale	1.5	2.6	0-11	-	-	-	
Hamilton anxiety scale	2.6	2.7	0-10	-	-	-	
Duration of untreated psychosis¹	61.03	87.5	1-310	-	-	-	
	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range	
WAIS-III IQ	91.5	14.9	69-121	105.83	11.09	76-128	< 0.001
Attention							
- D2 (CP score)	147.6	49.4	61-279	184.24	38.85	104-263	.003
Speed of processing							
- Trail A (completion time)	36.7	11.3	20-61	33.04	9.29	18-57	.181
Working Memory							
- Digit Span	16.64	4.04	9-24	16.96	3.93	12-27	.765
- Spatial Span	10.03	3.62	3-19	12.56	3.73	7-22	.011
Episodic Memory							
- WMS-III Logical Memory ²	52.97	19.73	15-95	75.04	21.14	38-110	< 0.001
- WMS-III Visual Reproduction ²	156.90	37.16	172-192	189.2	20.1	130-208	< 0.001
Executive Functioning							
- Trail B (completion time)	82.29	38.67	34-228	63.58	14.91	31-101	.034
- Stroop Word	88	16.07	49-122	103.24	11.65	80-125	< 0.001
- Stroop Color	62	16.24	23-84	77.16	8.49	65-99	< 0.001
- Stroop Color-Word	41	11.13	20-68	49	10.42	27-69	.006
- Gambling Task	-519	1712.03	-3785; 2685	269.17	1536.34	-2740; 2805	.076

¹ Duration of untreated psychosis was calculated in weeks.² A composite score was obtained by calculating the mean between immediate and delayed recall.

CHAPITRE 3

Article 2

Structural neural correlates of impairments in social cognition in first episode psychosis

Marie-Claude Bertrand, Amélie M. Achim, Philippe-Olivier Harvey,
Hazel Sutton, Ashok K. Malla & Martin Lepage

Accepté à Social Neuroscience

Structural neural correlates of impairments in social cognition in first episode psychosis

Marie-Claude Bertrand^{1,2}, Amélie M. Achim^{1,3}, Philippe-Olivier Harvey^{1,3},
Hazel Sutton¹, Ashok K. Malla^{1,3}, & Martin Lepage^{1,3}

¹Douglas Hospital Research Centre, Montreal, Canada

²Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Canada

³Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Canada

Address correspondence to:

Martin Lepage Ph.D.
Douglas Hospital Research Centre – FBC1
6875 boulevard LaSalle
Verdun, Québec
H4H 1R3, CANADA

Tel.: (514) 761-6131 ext. 4393

Fax: (514) 888-4064

Abstract

Background: Several studies demonstrated that patients with schizophrenia show impairments in social cognition and current evidence indicate that this deficit is associated with abnormal activity in specific brain regions. In addition to functional imaging studies, we believe that the identification of structural correlates of social cognitive processes may help to better understand the neural underpinnings of these specific skills.

Objective: The main objective of this study is to investigate the relationship between grey matter density and social cognitive deficits in first episode of schizophrenia spectrum psychosis, using a comprehensive assessment that we previously demonstrated to be a highly sensitive measure of social cognitive deficits in this population.

Subjects: 38 patients with a first episode of psychosis participated in this study.

Material: The Four Factor Test of Social Intelligence was used as a measure of social cognition.

Results: Social cognitive impairments in first episode psychosis were significantly correlated with reduced grey matter density in the left middle frontal gyrus other regions within the mirror neuron system network (MSN), namely the right supplementary motor cortex, the left superior temporal gyrus and the left inferior parietal lobule.

Conclusions: Structural abnormalities within the MSN may account for the social cognitive deficits present in some psychiatric disorders, such as schizophrenia.

Introduction

There is considerable evidence that impairments in social cognition are present in individuals with schizophrenia (Pinkham et al., 2003) even at the time of the first episode (J. Addington et al., 2006; Edwards et al., 2001; Inoue et al., 2006; Krstev et al., 1999) and that these impairments may be directly related to impaired social functioning (Pinkham & Penn, 2006). More recently, studies integrating neuroscience and social psychological approaches have begun to shed light on the neural underpinnings of these processes. Although the most frequently replicated finding from neuroimaging studies of social cognition in healthy controls is the involvement of the medial prefrontal cortex (mPFC) (Amodio & Frith, 2006), other brain regions, including the temporal pole, the superior temporal gyrus, the amygdala, and the insula are also recruited during social cognitive processes (Brunet-Gouet & Decety, 2006). Interestingly, functional studies examining the neural basis of social cognition in schizophrenia have consistently shown abnormal activity in some of these brain areas, namely the mPFC and other prefrontal regions, the amygdala and the inferior parietal lobe (Brunet et al., 2003; Lee et al., 2006; Russell et al., 2000).

Despite the seminal findings from these functional imaging studies, the neural correlates underlying social cognition remain poorly understood. Thus, identifying the structural correlates of social cognitive processes may provide complementary insight into the relationship between deficits in social cognition and brain functioning. In fact, current evidence is consistent with the notion that social cognitive deficits in schizophrenia represent a stable feature of the illness (Edwards et al., 2001; Herold et al., 2002; Janssen et al., 2003), suggesting that structural abnormalities in regions associated with mental state attribution may account for some of the deficits observed.

Recent technological advances have yielded new unbiased and objective techniques designed to characterize neuroanatomical differences using structural

magnetic resonance imaging. Among these techniques is voxel-based morphometry (VBM), a method for detecting group differences in the local composition of different brain tissue types, such as grey or white matter, while discounting positional and other large scales volumetric differences in gross anatomy (Ashburner & Friston, 2001). Using VBM, the aim of the present study is to investigate the relationship between alterations in cortical volumetric structure and social cognitive deficits, using a large sample of first episode schizophrenia spectrum patients and the Four Factor Tests of Social Intelligence (O'Sullivan & Guilford, 1976), a comprehensive assessment that we previously demonstrated to be a highly sensitive measure of social cognitive deficits in this population (Bertrand et al., 2006). The inclusion of first episode patients is of particular interest in order to avoid certain confounding factors such as chronicity, progressive effect of illness on the brain, prolonged hospitalizations and long term medication on brain structure.

Based on earlier functional imaging studies implicating the mPFC in social cognition (Amodio & Frith, 2006), we hypothesized that poor social cognitive performance in first episode psychosis will be associated with reduced grey matter density in prefrontal regions, and in particular in the mPFC. However, because other brain regions, such as the superior temporal gyrus, the temporal poles, the temporoparietal junction, the amygdala, the anterior cingulate and the inferior parietal cortex have also been shown to be significantly involved in social cognition, our analysis was performed on the whole brain rather than on a single region of interest.

Methods

Participants

Thirty-eight patients (24 males, 14 females) with a first episode of schizophrenia spectrum disorders were recruited from the Douglas Hospital's

Prevention and Early Intervention for Psychoses Program (PEPP-Montréal) to participate in this study. Diagnoses for those patients included schizophrenia (n=23), schizoaffective disorder (n=8), psychosis not otherwise specified (n=5), schizophreniform disorder (n=1) and delusional disorder (n =1). In addition, six patients had a history of major depressive disorder prior to onset of psychosis and 19 had past substance abuse but not dependence (mostly cannabis and alcohol). The diagnoses were made by a trained interviewer, using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (First et al., 1998), before being confirmed through a consensus meeting, attended by at least two senior research psychiatrists (including A.K.M.). The patients were included in the study after the beginning of antipsychotic therapy (behavioral assessment: median = 132.5 days; mean = 155.21 days; range = 0-579 days; scan: median = 118.5 days; mean = 152.87 days; range = 0-579), when they were stable enough to be part of the study. At the time of scanning, thirty-three first episode patients were taking antipsychotics (Risperidone: n = 13, mean dose = 1.81 mg, Olanzapine: n = 14, mean dose = 10mg,; Quetiapine: n = 4, mean dose 325 mg,; Haloperidol n = 1, dose = 1.5 mg,; mixed = 1) and five were free of neuroleptic medication. Five patients were also taking antidepressants (Venlafaxine: n = 3, mean dose = 112.5 mg; Escitalopram: n = 1, dose = 10 mg; Citalopram: n = 1, dose = 40 mg), two were taking benzodiazepines (Clonazepam: n = 1, dose = 0.5 mg; Lorazepam: n = 1, dose = 0.5 mg) and three were taking anticholinergics (Benztropine: n = 3, mean dose = 1.67 mg).

For the purpose of behavioral analyses only, twenty-seven (14 males, 13 females) healthy controls were recruited by means of advertisements placed in local newspapers and written informed consent was obtained from all patients and control participants in a manner keeping with the Douglas Hospital and the Montreal Neurological Institute's research ethics boards. None of the participants presented with past neurological or psychiatric problems, nor did they have a first-degree family member with schizophrenia. All control subjects were also administered a modified version of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder (SCID-1), in

order to exclude present psychiatric illness. The first episode and control groups were matched on age, gender and parental socio-economic status (assessed using the Hollingshead two-factor index of social position (Miller, 1991).

Clinical, demographic and neuropsychological data

All first episode psychosis subjects underwent a comprehensive clinical evaluation including the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) (Andreasen, 1984b), the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen, 1984a), the Hamilton Anxiety Scale (HMS) (Riskind et al., 1987) and the Calgary Depression Scale (CDS) (D. Addington et al., 1990).

Handedness was assessed using the Edinburgh Inventory (Oldfield, 1971) and, depending on the laterality quotient obtained, participants were categorized as either right handed, moderately right handed, ambidextrous, moderately left handed or left handed. Cutoffs of ± 70 and ± 50 were employed for the categorization of individuals as either fully right/left handed, or moderately right/left handed, respectively. However, laterality was not included as a matching criterion, because of the increased prevalence of non-right-handedness observed in schizophrenia (Dragovic & Hammond, 2005; Sommer et al., 2001). In fact, the intentional addition of non- right-handed control subjects would have created a sample bias, as it would not have been representative of the general population. Furthermore, there is evidence to indicate that mixed handedness in healthy people may be associated with elevated schizotypy scores (Annett & Moran, 2006)

Social cognition measure

Social cognitive abilities were assessed using the Four Factor Tests of Social Intelligence (O'Sullivan & Guilford, 1976), a specific tool designed to measure the ability to understand thoughts, feelings and intentions of other people that consists of four different behavioral cognitive subtests. Three of these subtests use pictorial stimuli (comic strips and drawings), whereas the fourth one employs printed sentences only, providing an additional measure of verbal comprehension. Briefly, the different constructs of social cognition measured by this test are the ability to predict social consequences, the capacity to abstract common attributes from different expressive image, the understanding of verbal expressional cues in different situations, and the ability to consider social context. For a more detailed description of the task see Bertrand et al., 2006.

MRI data acquisition and voxel-based morphometry analyses

Scanning sessions were carried out at the Montreal Neurological Institute (MNI) on a 1.5 Tesla scanner (Siemens Sonata, Erlangen, Germany) and a T1-weighted image was acquired for each subject (TR = 2130 ms, TE = 50 ms, Flip angle = 90°, 25 interleaved slices, 2 x 2 x 5 mm voxels).

The MRI data were analyzed on a PC computer using Matlab 6.5 (MathWorks, Natick, MA) and the Statistical Parametric Mapping software (SPM2, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK; see <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>).

Voxel-based morphometry (VBM) analyses were based on the scripts of Ashburner and Friston, (Ashburner & Friston, 2000), using an optimized procedure as

proposed by Good and colleagues (Good et al., 2001). First, a fully automated procedure performed the segmentation of the original MRI images into gray matter, white matter and cerebrospinal fluid, followed by a series of automated morphological operations designed to remove all unconnected non-brain voxels from segmented images. Since it has been argued that structural differences could be misinterpreted as volumetric differences after normalization, without being related to grey or white matter volume, the optimized method performs the normalization on the segmented grey and white matter volume, rather than on the whole-brain images (Mechelli et al., 2005). The rationale for this is that, if the data included in the analysis are only derived from grey matter, any significant differences observed may be attributed to differences in grey matter density. However, because the initial segmentation is performed in native space whereas the probability maps (used as Bayesian priors) are in stereotaxic space, the obtained optimized normalization parameters are then reapplied to the original, whole-brain structural images (in native space) prior to a new segmentation. This second brain extraction step is carried out to make sure that every non-brain voxel coming from the scalp, the skull, or the venous sinuses is correctly removed. We refer to this recursive version of segmentation, extraction, and normalization operators as “optimized VBM”, because it has the effect of reducing the misinterpretation of significant density differences, relative to “standard VBM”. Finally, the images were smoothed with a 10-mm full-width at half-maximum (FWHM) isotropic Gaussian kernel.

Simple regressions analyses were then conducted in the first episode psychosis group using the composite score of the Four Factor Test of Social Intelligence as a covariate. The statistical threshold was set at $p < 0.001$ (uncorrected), with a minimum cluster size of 50 voxels. Location of significant regions was then identified using the Talaraich Daemon program (Talaraich Daemon Client, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas). However, because the normalization was initially performed according to the MNI template,

transformation parameters allowing the conversion between MNI and Talairach brain coordinates were first applied in a manner proposed by Brett et al. (Brett et al., 2001).

Social cognitive and scanning sessions were conducted as close as possible to each other (median = 10 days, mean = 16.63 days, range = 0-72). Clinical and social cognitive assessments were also carried out within the shortest delay (median = 21 days, mean = 31.42 days, range: 0-230 days).

Results

Sociodemographic results

Parametric and nonparametric tests revealed that there were no significant differences between the two groups for age ($t(63) = -1.533$, $p = .130$), gender ($\chi^2 = .831$, $p = .362$) or socioeconomic status (Mann-Whitney $U = 417$, $p = .187$). As anticipated, only handedness appeared to be statistically significant between the two groups (Mann-Whitney $U = 412.5$, $p = .048$) (see Table II).

Behavioral results

Because of the subtle differences among this sample and the one used in our previous report, group differences on the Four Factor Test of Social Intelligence were explored for a second time using an ANCOVA, with IQ entered as a covariate. In fact, this study included six new first episode patients and three new control subjects. Similar to our previous results, the analyses revealed a significant effect of IQ ($F(1,60) = 45.73$, $p < .0001$) and a significant effect of group ($F(1,60) = 16.72$, $p < .0001$). The mean global score was of 31.13 ± 7.56 in the first episode group whereas it was of

40.7±3.66 in the healthy controls group. Independent samples t-tests also showed highly significant group differences for all four subtests (all p s <.0001).

Finally, because of the strong correlations identified between the global score and each subtest (all r s >.553, p =0.01), the former was chosen as the covariate in the regression analysis conducted using VBM.

Social cognition structural correlates

VBM analyses revealed a significant positive correlation between social cognition and grey matter density in the left middle frontal gyrus (t = 4.74; df =36) and in the right supplementary motor cortex (t = 3.60; df = 36). That is, poor social cognitive performance was associated with reduced grey matter in those regions. For exploratory purpose, we also used a more liberal peak threshold of p < 0.0025 while maintaining the minimum cluster size to 50 voxels and other regions such as the left superior frontal gyrus (t = 4.18; df =36), the left postcentral gyrus (t = 3.66; df = 36), the left middle occipital gyrus (t =3.64; df =36), the left superior temporal gyrus (t =3.39; df =36), the left orbitofrontal gyrus (t =3.23; df =36), the left lingual gyrus (t =3.22; df =36) and the left inferior parietal lobule (t =3.19; df =36) also showed a positive correlation with social cognition scores. Finally, no cluster showed a significant negative correlation between grey matter density and social cognition scores. Table I summarizes these results.

Discussion

The goal of the present study was to identify the structural neural correlates associated with social cognitive impairments in a sample of first episode psychosis patients using VBM approach. Contrary to our initial hypothesis, our findings did not

show an association between poor social cognitive performance and grey matter density in mPFC, however, VBM analyses did reveal a highly significant association with grey matter density in the left middle frontal gyrus, a region previously shown to be activated during social cognitive tasks in healthy controls (Calarge et al., 2003; Fletcher et al., 1995). Despite the fact that the involvement of posterior frontal regions in social cognitive processing is not as clearly established as the role of mPFC, it has been suggested that they also contribute to the emotional, cognitive and action components of the self (Calarge et al., 2003).

Lower social cognitive performance with less gray matter density was also observed in the supplementary motor cortex and other regions, such as the inferior parietal lobule and the superior temporal area, consistent with a recent model proposed by Keysers and Gazzola (2006). According to these authors, specific areas including the temporal lobe, the inferior parietal lobule and the premotor cortex form a shared circuit recruited for both the performance and the observation of actions (Keysers & Gazzola, 2006). Evidence for this proposed network primarily originates from studies identifying specific cells called mirror neurons. Initially observed in the macaque ventral motor cortex, mirror neurons have been shown to fire during self-performed actions, as well as during the observation of a similar action performed by another monkey or human (Gallese et al., 1996; Rizzolatti et al., 1996). Not restricted to the premotor cortex, these specific sensorimotor neurons have also been identified in the posterior parietal cortex (Gallese et al., 2002). However, because mirror neurons clearly distinguish biological from non biological motion and respond exclusively to hand-object interaction, it has been suggested that this integrated frontoparietal system receives visual information from the superior temporal sulcus (STS) (Rizzolatti et al., 2001). In fact, the STS and the premotor cortex are reciprocally connected via the posterior parietal cortex (Rizzolatti et al., 2001) and there is now clear evidence that this region is an important component of this perceptual system, particularly because of its contribution to the analysis of biological motion (Allison et al., 2000) for a detailed review).

Shared representations also apply to sensations and emotions (Keysers & Gazzola, 2006); (Decety & Grezes, 2006). Indeed, several studies have demonstrated the existence of neural connections between the premotor cortex and; 1) the inferior parietal lobule and the insula for disgust; 2) the ACC and the insula for pain; and, 3) somatosensory cortices for touch. Together, these connective networks allow for the transformation of other people's actions, sensations, and emotions into our own representation of actions and feelings, thus facilitating the understanding of their personal experience. According to Keysers and Gazzola (2006), this translation may account for a primary representation of other people's states (as opposed to a "secondary, more conscious and cognitive representation"). While this first step allows implicit sharing and understanding of the situation, explicit attribution of intention to others would only come afterward. This hypothesis strengthens the idea that structures other than the mPFC play a significant role in social cognition and might explain why we did not observe reduced mPFC grey matter in the present study.

Implications

The commonalities in cortical structure between perception and self-performance appear of particular interest from a psychopathological point of view. In fact, it has previously been suggested that a disruption of the mirror neuron system activity could lead to social deficits (Gallese, 2006), such as impaired social interactions and impoverished social network. Interestingly, Hadjickani et al. (2006) recently conducted a morphometric study and clearly demonstrated structural abnormalities in mirror neuron system's brain regions in a sample of patients with autism spectrum disorder, a neurodevelopmental disorder mostly characterized by poor social interaction and emotional impairments (American Psychiatric Association, 1994). Moreover, cortical thinning of these regions was correlated with

symptom severity (Hadjikhani et al., 2006). Thus, similar to the conclusions drawn by these authors, social deficits in schizophrenia may partly be explained by mirror neuron system abnormalities. Such a hypothesis is also reminiscent of a previous theoretical framework proposed by Arbib & Mundhenk (2005) who suggested that disrupted mirror neuron system could lead to agency misattribution in schizophrenia. In other words, impaired functioning of this network may affect the capacity to correctly attribute an action to its true origin and to discriminate one's action from that of another person. As a result, patients with schizophrenia would sometimes confabulate the agent, which provide quite an interesting speculative explanation to hallucinations and delusions, which are both core symptoms of the illness (Arbib & Mundhenk, 2005).

Limitations

VBM is a good automated technique for exploratory purposes but it is not designed to have the specificity of Region of Interest (ROI) analyses. However, the latter requires specifically an a priori hypothesis concerning one region in particular, while the objective of our study was to explore the structural correlates of social cognition in the whole brain. Nevertheless, the results obtained, if replicated, suggest that some of the regions that have been identified could eventually be good candidates for future ROI studies.

Finally, the complexity of social cognitive processes strongly suggests the coexistence of several underlying neural processes. Therefore, it is unlikely that the above described model alone can fully characterize the biological basis of this phenomenon. Nevertheless, these processes may be part of a more general ability to understand the intentions of others, thus providing intuitive insights for the comprehension of complex social interactions and social disturbances in some psychopathologies.

Conclusions

Social cognitive impairments in first episode psychosis are significantly correlated with reduced grey matter density in several regions, including the left middle frontal gyrus and other regions within the mirror neuron system network, namely the right supplementary motor cortex, the left superior temporal gyrus and the left inferior parietal lobule.

Our results showing an association with grey matter density of the middle frontal gyrus are consistent with previous findings demonstrating that this region is recruited during social cognitive processes in healthy controls. In addition, we observed structural abnormalities within several regions of the mirror neuron system and argue that these data may, in part, account for the social cognitive deficits present in some psychiatric disorders, such as schizophrenia. Specifically, disrupted mirror neuron network integrity could potentially influence function in the shared circuits for actions, sensations, and emotions within this network, thus impairing patients' ability to correctly understand and interpret other people's experiences. Additionally, abnormalities in this network could also lead to agency misattribution, thus providing a potential explanation for positive symptoms, such as hallucinations and delusions, commonly present in schizophrenia.

References

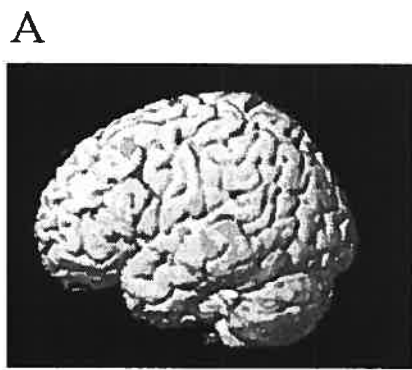
- Addington, D., Addington, J., & Schissel, B. (1990). A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*, 3(4), 247-251.
- Addington, J., Saeedi, H., & Addington, D. (2006). Facial affect recognition: a mediator between cognitive and social functioning in psychosis? *Schizophr Res*, 85(1-3), 142-150.
- Allison, T., Puce, A., & McCarthy, G. (2000). Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn Sci*, 4(7), 267-278.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Pub.
- Amodio, D. M., & Frith, C. D. (2006). Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci*, 7(4), 268-277.
- Andreasen, N. C. (1984a). *Modified scale for the assessment of negative symptoms (SANS)*. Iowa City: University of Iowa.
- Andreasen, N. C. (1984b). *Scale for the assessment of positive symptoms (SAPS)*. Iowa City: University of Iowa.
- Annett, M., & Moran, P. (2006). Schizotypy is increased in mixed-handers, especially right-handed writers who use the left hand for primary actions. *Schizophr Res*, 81(2-3), 239-246.
- Arbib, M. A., & Mundhenk, T. N. (2005). Schizophrenia and the mirror system: an essay. *Neuropsychologia*, 43(2), 268-280.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, 11(6 Pt 1), 805-821.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2001). Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage*, 14(6), 1238-1243.
- Brett, M., Leff, A. P., Rorden, C., & Ashburner, J. (2001). Using the talarach atlas with the MNI template. *Neuroimage*, 13(6), s85.
- Brunet-Gouet, E., & Decety, J. (2006). Social brain dysfunctions in schizophrenia: A review of neuroimaging studies. *Psychiatry Res*, 148(2-3), 75-92.

- Brunet, E., Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M. C., & Decety, J. (2003). Abnormalities of brain function during a nonverbal theory of mind task in schizophrenia. *Neuropsychologia*, *41*(12), 1574-1582.
- Calarge, C., Andreasen, N. C., & O'Leary, D. S. (2003). Visualizing how one brain understands another: a PET study of theory of mind. *Am J Psychiatry*, *160*(11), 1954-1964.
- Decety, J., & Grezes, J. (2006). The power of simulation: imagining one's own and other's behavior. *Brain Res*, *1079*(1), 4-14.
- Dragovic, M., & Hammond, G. (2005). Handedness in schizophrenia: a quantitative review of evidence. *Acta Psychiatr Scand*, *111*(6), 410-419.
- Edwards, J., Pattison, P. E., Jackson, H. J., & Wales, R. J. (2001). Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, *48*(2-3), 235-253.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. (1998). *Structured clinical interview for DSM-IV patient edition (SCID-I/P V and SCID-I NP Version 2.0)*. New-York: Biometric Research Department.
- Fletcher, P. C., et al. (1995). Other minds in the brain: a functional imaging study of "theory of mind" in story comprehension. *Cognition*, *57*(2), 109-128.
- Gallese, V. (2006). Intentional attunement: a neurophysiological perspective on social cognition and its disruption in autism. *Brain Res*, *1079*(1), 15-24.
- Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., & Rizzolatti, G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, *119* (Pt 2), 593-609.
- Gallese, V., Fogassi, L., Fadiga, L., & Rizzolatti, G. (2002). Action representation and the inferior parietal lobule. In W. Prinz & B. Hommel (Eds.), *Common mechanism in perception and action : Attention and performance* (Vol. Vol. XIX., pp. 247-266). New York: Oxford University Press.
- Good, C. D., et al. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, *14*(1 Pt 1), 21-36.
- Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., & Tager-Flusberg, H. (2006). Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cereb Cortex*, *16*(9), 1276-1282.
- Herold, R., Tenyi, T., Lenard, K., & Trixler, M. (2002). Theory of mind deficit in people with schizophrenia during remission. *Psychol Med*, *32*(6), 1125-1129.

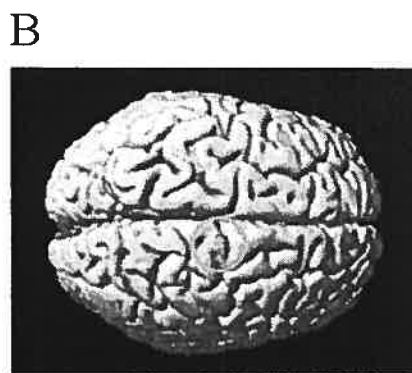
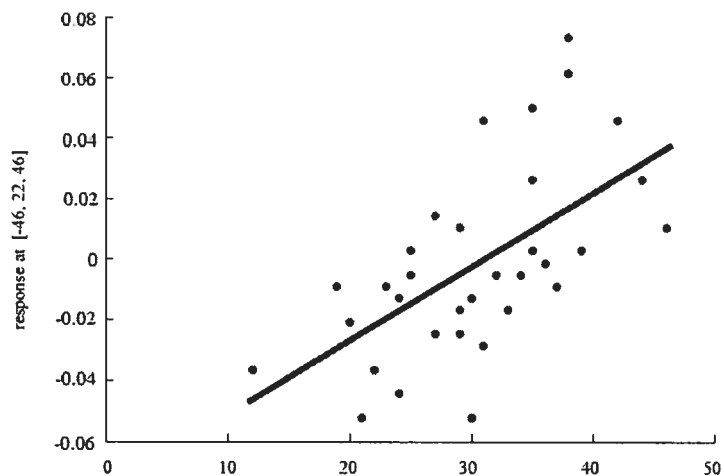
- Inoue, Y., et al. (2006). Impairment of theory of mind in patients in remission following first episode of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256(5), 326-328.
- Janssen, I., Krabbendam, L., Jolles, J., & van Os, J. (2003). Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatr Scand*, 108(2), 110-117.
- Keysers, C., & Gazzola, V. (2006). Towards a unifying neural theory of social cognition. *Progress in Brain Research*, 156, 379-401.
- Krstev, H., Jackson, H., & Maude, D. (1999). An investigation of attributional style in first-episode psychosis. *Br J Clin Psychol*, 38 (Pt 2), 181-194.
- Lee, K. H., et al. (2006). A functional magnetic resonance imaging study of social cognition in schizophrenia during an acute episode and after recovery. *Am J Psychiatry*, 163(11), 1926-1933.
- Mechelli, A., Price, C. J., Friston, K. J., & Ashburner, J. (2005). Voxel-based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. *Current Medical Imaging Reviews*, 1, 1-9.
- Miller, D. C. (1991). Hollingshead two-factor index of social position. In *Handbook of research design and social measurement*. Newbury Park, CA: Sage Publications.
- O'Sullivan, M., & Guilford, J. P. (Eds.). (1976). *Four factor tests of social intelligence (behavioral cognition) : Manual of instructions and interpretations*. Orange, CA.: Sheridan Psychological Services, Inc.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- Pinkham, A. E., & Penn, D. L. (2006). Neurocognitive and social cognitive predictors of interpersonal skill in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 143(2-3), 167-178.
- Pinkham, A. E., Penn, D. L., Perkins, D. O., & Lieberman, J. (2003). Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160(5), 815-824.
- Riskind, J. H., Beck, A. T., Brown, G., & Steer, R. A. (1987). Taking the measure of anxiety and depression. Validity of the reconstructed Hamilton scales. *J Nerv Ment Dis*, 175(8), 474-479.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., & Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res*, 3(2), 131-141.

- Rizzolatti, G., Fogassi, L., & Gallese, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nat Rev Neurosci*, 2(9), 661-670.
- Russell, T. A., et al. (2000). Exploring the social brain in schizophrenia: left prefrontal underactivation during mental state attribution. *Am J Psychiatry*, 157(12), 2040-2042.
- Sommer, I., Ramsey, N., Kahn, R., Aleman, A., & Bouma, A. (2001). Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 178, 344-351.

Figure 1 Correlations between poor social cognitive performance and reduced grey matter density in the left middle frontal gyrus (Panel A) and the supplementary motor cortex (Panel B) in first episode psychosis.



Left middle frontal gyrus



Right supplementary motor cortex

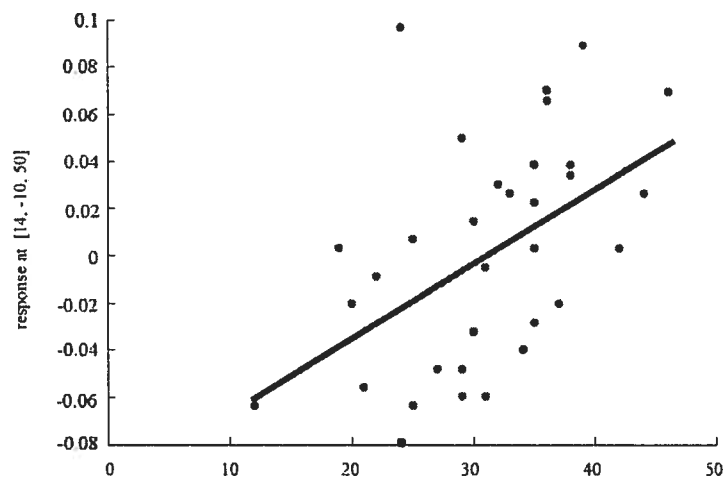
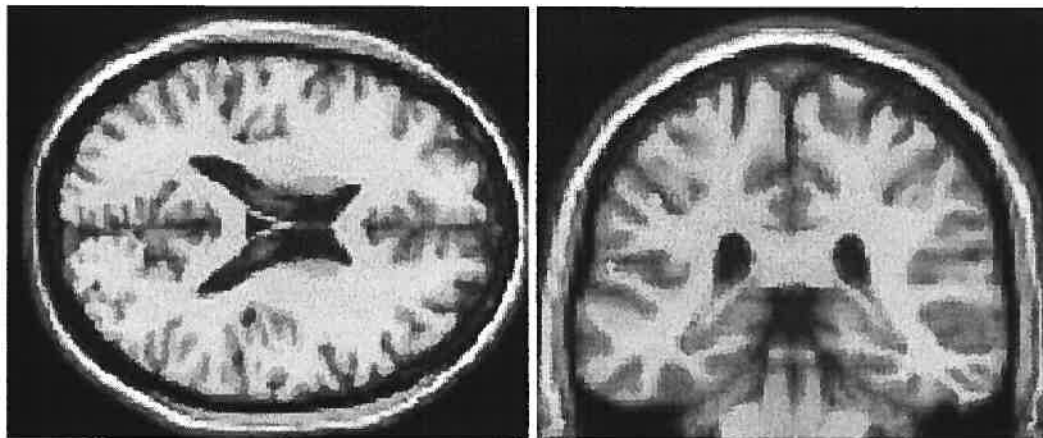


Figure 2 Correlations between poor social cognitive performance and reduced grey matter density in the left superior temporal gyrus and the left inferior parietal lobule in first episode psychosis.



Left superior temporal gyrus

Left inferior parietal lobule

Table I Sociodemographic and clinical data

	First-episode psychosis	Healthy Controls
Age (years)	22.84 ± 3.43	24.18 ± 3.55
Gender		
- Male	24	14
- Female	14	13
Handedness		
- Right-handed	28	25
- Moderately right-handed	3	1
- Ambidextrous	4	1
- Moderately left-handed	2	-
- Left-Handed	1	-
Parental Socioeconomic Status		
- Lower	14	2
- Lower-Middle	5	8
- Middle	8	9
- Upper-middle	1	-
- Upper	10	8
SANS total	19.53 ± 10.76	-
SAPS total	7.95 ± 10.76	-
Calgary depression scale	1.55 ± 2.54	-
Hamilton anxiety scale	3.34 ± 3.59	-

Table II Structural correlates of social cognition in first episode psychosis

Anatomical location	Talaraich coordinates (x, y, z)	Brodmann area	t value	p
Middle Frontal Gyrus	-46, 22, 46	8	4.74	$p < 0.001$
Supplementary motor cortex	14, -10, 50	6	3.60	
Superior Frontal Gyrus	-6, -4, 72	6	4.18	$p < 0.0025$
Postcentral Gyrus	-55, -16, 15	43	3.66	
Middle Occipital Gyrus	-46, -76, -5	19	3.64	
Superior Temporal Gyrus	-61, -34, 20	42	3.39	
Orbitofrontal Gyrus	-35, 46, -15	11	3.23	
Lingual Gyrus	-2, -88, 4	17	3.22	
Inferior Parietal Lobule	-45, -30, 39	40	3.19	

CHAPITRE 4 :
Discussion générale

Synthèse des deux études proposées et contribution à la littérature

Nous avons pour objectif d'explorer la présence de déficits de cognition sociale chez des individus présentant un premier épisode de psychose et d'investiguer la nature des corrélats neuronaux structuraux associés à ces troubles particuliers. Dans un premier temps, nous avons démontré que les déficits de cognition sociale étaient effectivement présents dès le premier épisode psychotique puis, nous avons investigué la nature des corrélats neuronaux structuraux associés à ces troubles spécifiques. L'analyse morphométrique par voxel a montré que ces derniers étaient fortement associés avec une diminution de la matière grise au niveau de régions cérébrales connues pour leur implication au niveau des processus de cognition sociale, soit le gyrus frontal moyen gauche, l'aire motrice supplémentaire droite, le lobule pariétal inférieur gauche et le gyrus temporal supérieur gauche.

En somme, les déficits de cognition sociale constituent une caractéristique clinique importante du profil cognitif propre à la schizophrénie et ce, dès les premières phases du processus psychopathologique. Les troubles de cognition sociale apparaissent également de plus grande envergure que les autres atteintes cognitives typiques ce qui, combiné au fait qu'ils semblent revêtir un caractère persistant et qu'ils soient directement reliés à l'évolution fonctionnelle des individus souffrant de schizophrénie, souligne la nécessité d'investir cette avenue de recherche au cours des années à venir.

Résumé de la première étude

La première étude incluse dans la présente thèse a permis de mieux définir la nature des déficits de cognition sociale au moment d'un premier épisode psychotique. Sur le plan comportemental, nous avons démontré qu'en comparaison à un groupe de sujets contrôles appariés pour l'âge, le genre et le statut socio-économique, les

individus souffrant d'un premier épisode psychotique montraient divers déficits de cognition sociale. Ces derniers ont en effet offert une performance déficitaire lors de tâches requérant l'attribution d'intention à autrui, la perception des indices sociaux, la capacité à abstraire des caractéristiques sociales communes et la prédiction de conséquences sociales. Nous avons également introduit l'utilisation d'une nouvelle tâche qui possède l'avantage d'explorer diverses dimensions de la cognition sociale. De plus, les Tests d'Intelligence Sociale se sont avérés être une mesure plus sensible que la Hinting Task (une mesure fort utilisée dans la littérature) pour détecter la présence de tels déficits, ce qui souligne les qualités psychométriques de cet outil. Par ailleurs, l'utilisation de cette batterie a permis de comparer le traitement de l'information sociale à la fois sur les plans verbal et non verbal et a montré une constance des déficits à travers les différentes modalités.

Nous avons également contribué à mieux qualifier le lien qu'entretiennent ces déficits chez cette population avec d'autres éléments cliniques importants et avons apporté de nouveaux appuis théoriques en regard de la constance de ces derniers dès les premières années de la maladie. De fait, les déficits de cognition sociale observés chez les patients présentant un premier épisode de psychose se sont avérés indépendants de toute forme de symptomatologie (l'annexe I présente les corrélations obtenues entre la symptomatologie et les mesures de cognition sociale) et les patients ayant atteint le statut de rémission ont montré un profil comparable à ceux qui étaient toujours dans une phase symptomatique. Lors de l'introduction générale, nous avons présenté l'un des principaux modèles adressant le lien entre la symptomatologie psychotique et la cognition sociale, soit le modèle de Frith. Le fait que nous n'ayons obtenu aucun résultat entre les symptômes psychotiques et les déficits cognitifs sociaux ne permet cependant pas de se positionner par rapport aux idées contenues dans ce modèle théorique. Pour ce faire, il aurait fallu diviser les patients en fonction de la prédominance de certains symptômes alors que l'approche utilisée fut simplement de comparer les populations clinique et contrôle. Conséquemment, nous

ne sommes pas en mesure de discuter de l'implication des résultats obtenus dans le cadre de cette perspective théorique.

Par ailleurs, la performance à l'une des deux tâches employées s'est également avérée similaire avec celle obtenue en moyenne par d'autres chercheurs ayant administré l'épreuve en question à des patients chroniques. Ensemble, ces résultats prônent en faveur du caractère permanent des déficits de cognition sociale, ces derniers apparaissant indépendants de la phase de la maladie et de la symptomatologie psychotique, dépressive ou anxieuse. De plus, les différences obtenues entre les groupes clinique et contrôle ont été maintenues après avoir soustrait l'effet du QI, ce qui réitère que les déficits de cognition sociale ne sont pas causés par un affaissement général du rendement cognitif. Une autre façon d'appuyer l'idée selon laquelle la cognition sociale constitue un déficit cognitif indépendant des autres atteintes cognitives générales aurait été de soustraire l'impact d'autres facteurs tels que la perception visuelle ou encore l'organisation séquentielle (pour les items présentés au moyen de différentes images). À cet effet, il aurait pu être intéressant de soustraire ces effets en covariant l'indice de perception visuelle du WAIS-III mais l'administration d'une version réduite de cette batterie ne nous permettait pas de procéder au calcul de ce dernier.

Dans le cadre d'une récente étude Allen et al (2007) ont procédé à une analyse factorielle dans le but de déterminer si les sous-tests du WAIS-R faisant appel à un contenu social (soit les sous-tests Arrangement d'images et Images à compléter) formeraient un facteur cognitif social distinct. De fait, les résultats ont mis en évidence l'existence d'un modèle à quatre facteurs, soit un facteur de cognition sociale en plus des autres facteurs communément dérivés du WAIS-III, soit les facteurs de compréhension verbale, d'organisation perceptuelle et de mémoire de travail. Ces résultats supportent donc l'idée selon laquelle la cognition sociale représente réellement un domaine cognitif indépendant.

En plus de performer différemment aux tâches de cognition sociale, les participants contrôles et les individus présentant un premier épisode psychotique ont également montré des profils différents au niveau d'autres sphères cognitives, ce qui s'avère cohérent avec de nombreuses études antérieures (Bilder et al., 2000; Fitzgerald et al., 2004; Moritz et al., 2002; Riley et al., 2000). Or, en dépit des dissemblances cognitives obtenues (notamment aux tâches de mémoire, d'attention et de certaines épreuves exécutives), les deux épreuves de cognition sociale utilisées ont révélé une plus grande taille de l'effet que toutes autres tâches neuropsychologiques administrées, soulignant par le fait même le grand potentiel de ce domaine cognitif pour différencier les individus schizophrènes des participants contrôles. De tels résultats mettent en lumière l'importance d'inclure la dimension cognitive qu'est la cognition sociale dans le cadre de futures méta-analyses intéressant la nature et l'importance des déficits cognitifs en schizophrénie. L'annexe II présente une les corrélations obtenues entre les mesures de cognition sociale et non-sociale.

Résumé de la deuxième étude

Dans le cadre d'une seconde étude, nous avons conduit une analyse exploratoire dans le but d'identifier les corrélats neuronaux structuraux associés avec les déficits de cognition sociale présentés par le groupe clinique et avons démontré que ces derniers étaient associés à une moindre densité de matière grise au niveau de plusieurs régions cérébrales. Parmi les régions identifiées, on retrouve le gyrus frontal moyen, une région recrutée lors de la réalisation de tâches de cognition sociale chez des participants contrôles (Calarge et al., 2003; Fletcher et al., 1995) de même que l'aire motrice supplémentaire, le lobule pariétal inférieur et le gyrus temporal supérieur. Rappelons que ces trois dernières régions ont récemment été proposées comme faisant partie d'un circuit neuronal sous-jacent aux représentations partagées, lequel serait recruté à la fois lors de l'exécution et l'observation d'actions. En effet, alors que l'aire motrice supplémentaire et le lobule pariétal inférieur contiennent les

cellules sensorimotrices hautement spécifiques que sont les neurones miroir (Gallese et al., 1996; Gallese et al., 2002; Rizzolatti et al., 1996), le gyrus temporal supérieur serait, de par ses connexions réciproques avec le cortex prémoteur, contributif au circuit en ce sens qu'il permettrait de déceler la composante biologique du mouvement et en informerait les structures frontopariétales contenant les neurones miroir. Ces dernières ont en effet la propriété de répondre exclusivement aux mouvements interactifs de type « main-objet » et, dans cette optique, la contribution du gyrus temporal supérieur est primordiale. En plus d'exister pour les actions, cette forme de représentation partagée a été démontrée sur le plan des sensations et des émotions (Decety & Grezes, 2006; Keysers & Gazzola, 2006) et assurerait une représentation dite primaire et implicite des états mentaux d'autrui. Toujours selon cette idée, ce n'est qu'à un stade ultérieur que se produirait réellement l'attribution de ces derniers à autrui et c'est à ce second niveau que le cortex préfrontal médian serait recruté. Une telle hypothèse permet, à notre avis, d'expliquer la raison pour laquelle, contrairement à notre hypothèse initiale, nous n'avons observé aucune corrélation significative entre la densité de matière grise au niveau de cette région et notre mesure de cognition sociale.

Néanmoins, les données obtenues en lien avec les structures impliquées dans le système des neurones miroir sont intéressantes puisque l'on a déjà proposé qu'un mauvais fonctionnement à ce niveau pouvait sous-tendre l'apparition d'éventuels déficits sur le plan social (Gallese, 2006). Cela apparaît hautement pertinent chez une population telle que la nôtre pour laquelle il s'agit de la principale caractéristique clinique. La pertinence des résultats obtenus peut également être discutée en lien avec l'hypothèse de Arbib et Mindhenk (2005) qui ont proposé qu'une perturbation quelconque du système des neurones miroir pourrait induire la formation de pensées à saveur confabulatoire à l'endroit d'un agent donné (Arbib & Mundhenk, 2005). Il en résulterait notamment un déficit dans la reconnaissance de l'origine d'une action donnée (ex. : soi-même ou un autre individu) et dans la différenciation de nos actions et celles d'autrui. À leur tour, les éléments de type confabulatoire ne sont pas sans

rappeler la nature de certains symptômes psychotiques de grande importance, soit les hallucinations et les délusions.

En somme, cette seconde étude a permis de mettre en évidence l'importance d'autres régions cérébrales que le cortex préfrontal médian dans la cognition sociale et a mis l'emphase sur les répercussions des anomalies cérébrales identifiées, notamment en traçant le lien entre ces dernières et la présence de certains symptômes psychotiques importants.

Au cours des sections suivantes, nous tenterons d'approfondir cette dernière réflexion, notamment en revoyant le rôle des représentations partagées en cognition sociale, plus spécifiquement dans une optique psychopathologique spécifique à la schizophrénie. Nous considérerons également les déficits de cognition sociale dans une perspective développementale de la maladie et aborderons la thématique de la remédiation cognitive sociale en schizophrénie pour finalement discuter des limites des études présentées et de l'avenir de la recherche en cognition sociale et en schizophrénie.

Représentations partagées, cognition sociale et schizophrénie

Bien que l'on reconnaisse désormais l'existence d'une similarité entre les circuits neuronaux sous-jacents à la représentation de soi et à celle d'autrui, il est juste de croire que ces derniers entretiennent néanmoins une certaine interdépendance l'un à l'égard de l'autre. De fait, la majorité des individus parviennent clairement à distinguer leurs états d'esprit de ceux de leur entourage. Selon une récente conception théorique de Decety et Grèzes (2006), il y aurait, chez les individus souffrant de schizophrénie, un important chevauchement entre ces deux processus, lequel conférerait aux interactions sociales un caractère chaotique, tout en entraînant une importante confusion chez les principaux intéressés. Tout comme Arbib et Minkhenk

(2005) qui discutaient de l'impact d'un dysfonctionnement des systèmes miroirs, ces auteurs proposent qu'une distinction inadéquate des représentations partagées entraînerait l'apparition de certains symptômes psychotiques. Ainsi, une tendance à trop attribuer d'actions à autrui pourrait induire l'apparition d'idées délirantes de contrôle alors qu'une sous-attribution de ces dernières pourrait conduire à la formation d'idées délirantes d'influence et de pensée imposée (Decety & Grezes, 2006).

Schizophrénie : une vulnérabilité du « cerveau social »?

Au cours des dernières années, nous avons assisté à l'émergence de nombreuses théories à l'égard de l'étiologie de la schizophrénie. Initialement considérée comme un trouble de type dégénératif, on possède désormais de nombreux appuis théoriques en faveur d'une hypothèse de type neurodéveloppementale. Bien que certains croient en la nécessité de trancher en faveur de l'une ou de l'autre théorie, d'autres proposent de reconnaître que la schizophrénie possède à la fois des caractéristiques relevant, d'une part, d'un développement pathologique et, d'autre part, d'un désordre dégénératif (Green, 2001). Bien qu'il soit tout à fait possible que la maladie présente des éléments cliniques propres aux deux champs théoriques, il apparaît juste de mentionner la venue d'une récente conception évolutive de la maladie, laquelle apparaît fort pertinente dans une perspective de l'étude des déficits cognitifs sociaux.

En effet, Burns propose le concept évolutif du cerveau social depuis l'Homo Sapiens afin d'expliquer le développement de diverses psychopathologies incluant les psychoses (Burns, 2006). Ce faisant, il s'inspire des travaux influents de Brothers qui a décrit le cerveau social comme étant le siège de systèmes cognitif et affectif de très haut niveau, lequel serait le résultat d'une évolution sélective fort complexe propre aux êtres humains (Brothers et al., 1990). Ensemble, de tels systèmes assureraient

l'intégrité des substrats neuronaux de la cognition sociale, du comportement social et de la réponse affective. Enfin, il apparaît intéressant de souligner que l'on retrouve parmi les régions incluses dans le « cerveau social » les structures contenant les neurones miroir, soit le cortex prémoteur, le cortex temporal supérieur et le cortex pariétal.

Dans cette optique, de nombreux troubles mentaux seraient le résultat d'une vulnérabilité cérébrale chez certains individus et, en quelques sorte, le douloureux « prix à payer » pour l'évolution cérébrale qu'a connu l'homme depuis ses anciennes origines. Parmi ceux-ci, mentionnons l'autisme et, bien sûr, la schizophrénie, qui, depuis leurs plus anciennes conceptualisations, ont toujours été perçus comme des troubles affectant les sphères affective et sociale des individus qui en sont atteints.

Remédiation cognitive en cognition sociale : utopie ou réalité?

Devant l'ampleur des déficits cognitifs sociaux des individus souffrant de schizophrénie, une question semble s'imposer d'elle-même : est-il possible de remédier à ces lacunes et d'améliorer le fonctionnement des patients sur cet aspect et, le cas échéant, de quelle façon et dans quelle mesure?

Bien qu'elles ne visent pas directement l'amélioration des habiletés de cognition sociale proprement dites, il est possible de croire que les diverses formes d'intervention psychosociale actuellement pratiquées à l'endroit des patients schizophrènes (ex. : programme COPE, thérapie cognitive comportementale, etc.) pourraient, de par leur objectif à amener l'individu à mieux interagir avec son environnement en adressant les perceptions et les croyances individuelles, engendrer une amélioration du fonctionnement cognitif social (D. L. Penn & Corrigan, 2001). Un tel bénéfice secondaire est également anticipé par certains auteurs via la remédiation des déficits cognitifs de manière générale (Spaulding & Poland, 2001).

Dans cette optique, l'amélioration d'autres sphères cognitives créerait une sorte « d'effet tremplin » à l'endroit des habiletés de cognition sociale.

Dans un autre ordre d'idée, il semble que la médication antipsychotique puisse jouer un rôle favorable sur l'amélioration de ces déficits spécifiques. En effet, la littérature fait état de quelques études ayant montré l'efficacité de certains médicaments aux dépens d'un autre. Ainsi, il appert qu'en comparaison à un échantillon de patients ayant reçu de l'Halopéridol (un antipsychotique typique), certains patients ayant été placés sous Risperidone (un antipsychotique atypique) auraient connu une amélioration de certaines habiletés de cognition sociale (Kee et al., 1998). Bien que préliminaires, ces résultats mettent en évidence la pertinence d'investiguer l'efficacité des nouveaux antipsychotiques sur le fonctionnement cognitif social. Cela n'est pas sans rappeler les buts et objectifs du projet MATRICS de l'équipe de l'Institut National en Santé Mentale qui, par la création d'une batterie cognitive standardisée, vise à investiguer l'efficacité de la médication antipsychotique sur le rendement cognitif des individus souffrant de schizophrénie.

Parallèlement à ces approches thérapeutiques pour lesquelles l'amélioration des habiletés de cognition sociale demeure, en quelque sorte, un bénéfice secondaire, il existe certains programmes de réhabilitation spécifiquement conçus pour améliorer cet ensemble d'habiletés. Parmi ces derniers, mentionnons le programme SCIT (Social Cognition and Interaction Training) et le SCET (Social Cognition Enhancement Training). L'intervention SCIT est effectuée sur une période variant de 18 à 24 semaines et vise spécifiquement l'amélioration des habiletés sur le plan de la théorie de l'esprit, du style d'attribution et de la perception des émotions. Le programme SCET est conduit sur une période de 6 mois et vise quant à lui une meilleure considération du contexte social et la perception des indices sociaux. Tout récemment, on apprenait qu'en comparaison à un groupe de patients n'ayant pas été affecté à un tel traitement, 18 individus souffrant de schizophrénie ont montré une amélioration de leurs habiletés de cognition sociale après avoir bénéficié du

programme SCIT. De plus, ces derniers rapportaient une amélioration subjective de leurs habiletés relationnelles et l'on a noté une baisse de comportements agressifs sur l'unité où ils étaient hospitalisés. Soulignons que de tels changements n'auraient montré aucune corrélation avec une quelconque variation sur le plan de la symptomatologie psychotique, ce qui suggère que l'effet obtenu ne relève pas d'une amélioration générale de l'état des patients (Combs et al., 2007). De la même façon, Choi et Kwon ont assigné aléatoirement 34 patients souffrant de schizophrénie à un groupe composé soit d'un traitement combiné d'intervention psychiatrique standard (i.e. médication et ergothérapie) et du programme SCET ou du traitement psychiatrique seulement. Conformément à leur hypothèse initiale, les patients ayant bénéficié du programme SCET ont montré de meilleures habiletés de cognition sociale. Alors que la plupart ont connu une amélioration après les 6 mois prévus à cette fin, d'autres ont montré des progrès extrêmement rapides après 2 mois seulement (Choi & Kwon, 2006).

Dans un cas comme dans l'autre, certaines limites méthodologiques intéressant notamment la taille et la composition des échantillons utilisés soulignent la nécessité d'adresser cette question à nouveau dans le cadre d'études ultérieures. Néanmoins, dans la mesure où l'on tient compte qu'il s'agit de résultats préliminaires, ces derniers apparaissent tout de même prometteurs dans une perspective de réadaptation, ou du moins d'amélioration, du fonctionnement cognitif social des individus souffrant de schizophrénie.

Considérations méthodologiques ultérieures et limites des études présentées

Tâches utilisées

Tel que l'a souligné l'équipe de l'Institut National en Santé Mental (NIMH), la recherche en cognition sociale devra nécessairement bénéficier d'une certaine

homogénéité en ce qui a trait aux outils utilisés et ce, afin de permettre l'obtention de données comparable d'une étude à une autre. Il est en effet très difficile, à l'heure actuelle, de tirer des conclusions générales en fonction des données disponibles puisque les résultats proviennent de tâches souvent fort différentes les unes des autres. Ainsi, certains auteurs utilisent des scénarios verbaux (ex. : tâche d'attribution d'intention), d'autres privilégient l'emploi de stimuli visuels statiques (ex. : bandes dessinées) ou encore dynamiques (extraits vidéos) et chaque tâche varie en terme de complexité. Par ailleurs, le fait que la cognition sociale soit un concept extrêmement large apparaît en partie responsable de la quantité phénoménale d'outils développés pour la mesurer. En effet, plusieurs chercheurs choisissent intentionnellement d'étudier une composante particulière (ex. : la théorie de l'esprit) et puisqu'il n'y a aucun consensus ferme à l'égard de ce qu'est la cognition sociale, il s'agit d'un domaine de recherche qui a donné lieu à tout un lot de données fort intéressantes, mais difficilement synthétisable.

Les tâches utilisées dans le cadre de la présente thèse ont, à notre avis, permis d'obtenir des résultats forts intéressants qui nous ont permis de mieux comprendre la nature des déficits de cognition sociale lors d'un premier épisode psychotique. Comme il l'a été mentionné précédemment, certaines raisons ont motivé le choix de ces outils. En ce qui a trait à la Hinting Task, il s'agissait d'une des mesures de cognition sociale les plus utilisée dans la littérature auprès des populations chroniques et nous jugions qu'il était pertinent de l'inclure dans l'étude afin de déterminer si les déficits cognitifs sociaux étaient présents dès le premier épisode. En ce qui concerne les Tests d'Intelligence Sociale, ces derniers nous apparaissaient pertinents de par l'inclusion de différents sous-tests (incluant différentes dimensions de la cognition sociale) de même que par l'exploration des volets verbaux et non-verbaux de la cognition sociale. En raison de la pertinence des résultats obtenus, nous considérons que l'emploi de ces outils demeurerait approprié dans le cadre d'études ultérieures. Néanmoins, il pourrait être intéressant d'ajouter des tâches supplémentaires afin d'explorer d'autres dimensions ou encore de comparer la sensibilité des outils. Parmi

les outils à privilégier, des mesures à caractère plus écologique comme le « eye test » ou encore le « Social Cue Recognition Test » pourraient apporter une contribution intéressante.

Population ciblée

Tel que mentionné précédemment, de nombreuses études ont été conduites auprès de patients chroniques, mais rappelons que de telles cohortes induisent inévitablement la présence de variables indésirables tel que l'impact des hospitalisations prolongées sur le fonctionnement des individus et l'effet progressif de la maladie et de l'utilisation continue de médication antipsychotique sur le cerveau. Les patients présentant un premier épisode psychotique s'avèrent donc, à notre avis, une population à privilégier puisqu'ils permettent d'éviter d'être confrontés à l'effet de type de variables néfastes sur les résultats obtenus.

Designs expérimentaux à privilégier

L'un des objectifs complémentaires de la présente thèse était d'apporter des informations supplémentaires au débat théorique actuel à l'égard du caractère transitoire ou permanent des déficits de cognition sociale lors d'un premier épisode psychotique. Afin de se positionner par rapport à cet aspect, nous avons comparé la performance des patients en rémission avec celle des patients qui présentaient toujours un tableau symptomatique. Bien qu'il s'agisse d'une façon adéquate de répondre à la question initiale, nous croyons que les études ultérieures devraient privilégier l'adoption d'un devis longitudinal, lequel permettrait de documenter davantage l'évolution des déficits dans le temps.

La relation entre les déficits de cognition sociale et les autres types de déficits cognitifs étant encore relativement floue, il est également souhaitable que les études

ultérieures prennent soin d'inclure diverses tâches neuropsychologiques, incluant une mesure du fonctionnement général reconnue. Dans le même ordre d'idée, la relation entre de tels déficits et la symptomatologie psychotique devra nécessairement être adressée à nouveau. Pour mieux répondre à cette question, on devra toutefois mettre de l'avant un modèle théorique qui sera en mesure de tenir compte du caractère multidimensionnel de la symptomatologie psychotique et ce, sans pour autant se heurter aux problèmes préalablement identifiés par Harrington (2005), notamment la perte d'information clinique engendrée par les regroupements des symptômes en une sous échelle donnée.

Enfin, dans une optique de complémentarité aux études exploratoires visant l'identification des corrélats structuraux associés à la cognition sociale, il serait important d'effectuer d'éventuelles analyses sur des régions d'intérêt précises. De fait, la grande spécificité et la précision de telles méthodes permettront certainement de mieux définir quels sont les structures et les mécanismes cérébraux sous-jacents aux habiletés de cognition sociale.

Annexe I

Corrélations entre la performance aux tâches de cognition sociale et non sociale

		Hinting	SIT	IQ	D2	TrailA
Hinting	PersonCorr	1	,407(*)	,500(**)	,355(*)	-,277
	Sig.		,011	,002	,034	,097
	N	38	38	36	36	37
SIT	PersonCorr	,407(*)	1	,747(**)	,579(**)	-,454(**)
	Sig.	,011		,000	,000	,005
	N	38	38	36	36	37
IQ	PersonCorr	,500(**)	,747(**)	1	,673(**)	-,628(**)
	Sig.	,002	,000		,000	,000
	N	36	36	36	35	36
D2	PersonCorr	,355(*)	,579(**)	,673(**)	1	-,518(**)
	Sig.	,034	,000	,000		,001
	N	36	36	35	36	36
TrailA	PersonCorr	-,277	-,454(**)	-,628(**)	-,518(**)	1
	Sig.	,097	,005	,000	,001	
	N	37	37	36	36	37
DigitS	PersonCorr	,192	,385(*)	,477(**)	,377(*)	-,380(*)
	Sig.	,263	,020	,004	,026	,022
	N	36	36	35	35	36
SpatialS	PersonCorr	,132	,432(**)	,496(**)	,405(*)	-,572(**)
	Sig.	,434	,008	,002	,014	,000
	N	37	37	36	36	37
Stroop	PersonCorr	,415(*)	,505(**)	,586(**)	,673(**)	-,327
	Sig.	,013	,002	,000	,000	,055
	N	35	35	34	35	35
TrailB	PersonCorr	-,177	-,430(**)	-,474(**)	-,513(**)	,482(**)
	Sig.	,301	,009	,004	,002	,003
	N	36	36	35	35	36
LogMem	PersonCorr	,614(**)	,477(**)	,633(**)	,502(**)	-,183
	Sig.	,000	,003	,000	,002	,285
	N	36	36	35	35	36
VisMem	PersonCorr	,482(**)	,412(*)	,504(**)	,603(**)	-,144
	Sig.	,004	,017	,003	,000	,424
	N	33	33	32	33	33

Hinting : Hinting Task Total

SIT : 4 Factor Test of Social Intelligence Total

IQ : Intellectual Quotient

D2 : Continuous Performance (CP) score on the D2 task

TrailA: Total time for Trail A

DigitS: Digit Span (raw score) from the WAIS-III

SpatialS : Spatial Span (raw score) from the WAIS-III

Stroop : Color-word interference condition of the Stroop task

TrailB: Total time for Trail B

LogMemtot: Mean between immediate and delayed recall (raw scores) on the Logical Memory task (WMS-III)

VisMemtot:: Mean between immediate and delayed recall (raw scores) on the Visual Memory task (WMS-III)

		DigitS	SpatialS	Stroop	TrailB	LogMem	VisMem
Hinting	PersonCorr	,192	,132	,415(*)	-,177	,614(**)	,482(**)
	Sig.	,263	,434	,013	,301	,000	,004
	N	36	37	35	36	36	33
SIT	PersonCorr	,385(*)	,432(**)	,505(**)	-,430(**)	,477(**)	,412(*)
	Sig.	,020	,008	,002	,009	,003	,017
	N	36	37	35	36	36	33
IQ	PersonCorr	,477(**)	,496(**)	,586(**)	-,474(**)	,633(**)	,504(**)
	Sig.	,004	,002	,000	,004	,000	,003
	N	35	36	34	35	35	32
D2	PersonCorr	,377(*)	,405(*)	,673(**)	-,513(**)	,502(**)	,603(**)
	Sig.	,026	,014	,000	,002	,002	,000
	N	35	36	35	35	35	33
TrailA	PersonCorr	-,380(*)	-,572(**)	-,327	,482(**)	-,183	-,144
	Sig.	,022	,000	,055	,003	,285	,424
	N	36	37	35	36	36	33
DigitS	PersonCorr	1	,267	,464(**)	-,549(**)	,220	,291
	Sig.		,116	,006	,001	,198	,101
	N	36	36	34	35	36	33
SpatialS	PersonCorr	,267	1	,199	-,506(**)	,276	,245
	Sig.	,116		,251	,002	,103	,169
	N	36	37	35	36	36	33
Stroop	PersonCorr	,464(**)	,199	1	-,452(**)	,536(**)	,558(**)
	Sig.	,006	,251		,007	,001	,001
	N	34	35	35	34	34	32
TrailB	PersonCorr	-,549(**)	-,506(**)	-,452(**)	1	-,366(*)	-,411(*)
	Sig.	,001	,002	,007		,030	,019
	N	35	36	34	36	35	32
LogMem	PersonCorr	,220	,276	,536(**)	-,366(*)	1	,585(**)
	Sig.	,198	,103	,001	,030		,000
	N	36	36	34	35	36	33
VisMem	PersonCorr	,291	,245	,558(**)	-,411(*)	,585(**)	1
	Sig.	,101	,169	,001	,019	,000	
	N	33	33	32	32	33	33

Annexe II

**Corrélations entre la performance aux tâches de cognition sociale et
la symptomatologie**

		Hinting	SIT	SAPS	SANS	PsychPov	Disorg	RealityDist	CDS	HAS
Hinting	PearsonCorr	1	,407(*)	-,245	,102	,090	-,172	-,297	,011	-,200
	Sig.		,011	,138	,541	,589	,302	,070	,947	,230
	N	38	38	38	38	38	38	38	38	38
SIT	PearsonCorr	,407(*)	1	-,139	,115	,138	-,118	-,140	-,235	,007
	Sig.	,011		,404	,492	,409	,481	,403	,156	,965
	N	38	38	38	38	38	38	38	38	38
SAPS	PearsonCorr	-,245	-,139	1	,549(**)	,500(**)	,687(*)	,939(**)	,609(*)	,367(*)
	Sig.	,138	,404		,000	,001	,000	,000	,000	,023
	N	38	38	38	38	38	38	38	38	38
SANS	PearsonCorr	,102	,115	,549(**)	1	,982(**)	,613(*)	,466(**)	,451(*)	,434(**)
	Sig.	,541	,492	,000		,000	,000	,003	,004	,006
	N	38	38	38	38	38	38	38	38	38
PsychPov	PearsonCorr	,090	,138	,500(**)	,982(**)	1	,531(*)	,424(**)	,413(*)	,481(**)
	Sig.	,589	,409	,001	,000		,001	,008	,010	,002
	N	38	38	38	38	38	38	38	38	38
Disorg	PearsonCorr	-,172	-,118	,687(**)	,613(**)	,531(**)	1	,461(**)	,436(*)	,249
	Sig.	,302	,481	,000	,000	,001		,004	,006	,132
	N	38	38	38	38	38	38	38	38	38
RealityDist	PearsonCorr	-,297	-,140	,939(**)	,466(**)	,424(**)	,461(*)	1	,580(*)	,379(*)
	Sig.	,070	,403	,000	,003	,008	,004		,000	,019
	N	38	38	38	38	38	38	38	38	38
CDS	PearsonCorr	,011	-,235	,609(**)	,451(**)	,413(**)	,436(*)	,580(**)	1	,180
	Sig.	,947	,156	,000	,004	,010	,006	,000		,279
	N	38	38	38	38	38	38	38	38	38
HAS	PearsonCorr	-,200	,007	,367(*)	,434(**)	,481(**)	,249	,379(*)	,180	1
	Sig.	,230	,965	,023	,006	,002	,132	,019	,279	
	N	38	38	38	38	38	38	38	38	38

Hinting: Hinting Task Total

SIT : 4 Factor Test of Social Intelligence Total

SAPS : Scale of Assessment of Positive Symptoms

SANS: Scale of Assessment of Negative Symptoms

PsychPov: Psychomotor Poverty (Liddle's 3-factors model)

Disorg: Disorganisation (Liddle's 3-factors model)

RealityDist: Reality Distortion (Liddle's 3-factors model)

CDS : Calgary Depression Scale

HAS : Hamilton Anxiety Scale

Références générales

- Abramson, L., Seligman, M., & Teasdale, J. (1978). Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *Journal of Abnormal Psychology, 87*(1), 49-74.
- Addington, D., Addington, J., & Schissel, B. (1990). A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res, 3*(4), 247-251.
- Addington, J., & Addington, D. (2000). Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study. *Schizophr Res, 44*(1), 47-56.
- Addington, J., Saeedi, H., & Addington, D. (2006). Facial affect recognition: a mediator between cognitive and social functioning in psychosis? *Schizophr Res, 85*(1-3), 142-150.
- Adolphs, R. (2001). The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol, 11*(2), 231-239.
- Allison, T., Puce, A., & McCarthy, G. (2000). Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn Sci, 4*(7), 267-278.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Pub.
- Amodio, D. M., & Frith, C. D. (2006). Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci, 7*(4), 268-277.
- Anderson, S. W., Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (1999). Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nat Neurosci, 2*(11), 1032-1037.
- Andreasen, N. C. (1984a). *Modified scale for the assessment of negative symptoms (SANS)*. Iowa City: University of Iowa.
- Andreasen, N. C. (1984b). *Scale for the assessment of positive symptoms (SAPS)*. Iowa City: University of Iowa.
- Andreasen, N. C., et al. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry, 162*(3), 441-449.
- Annett, M., & Moran, P. (2006). Schizotypy is increased in mixed-handers, especially right-handed writers who use the left hand for primary actions. *Schizophr Res, 81*(2-3), 239-246.

- Antonova, E., Sharma, T., Morris, R., & Kumari, V. (2004). The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res*, 70(2-3), 117-145.
- Arbib, M. A., & Mundhenk, T. N. (2005). Schizophrenia and the mirror system: an essay. *Neuropsychologia*, 43(2), 268-280.
- Arndt, S., Alliger, R. J., & Andreasen, N. C. (1991). The distinction of positive and negative symptoms. The failure of a two-dimensional model. *Br J Psychiatry*, 158, 317-322.
- Asarnow, R. F., et al. (2002). Neurocognitive impairments in nonpsychotic parents of children with schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder: the University of California, Los Angeles Family Study. *Arch Gen Psychiatry*, 59(11), 1053-1060.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, 11(6 Pt 1), 805-821.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2001). Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage*, 14(6), 1238-1243.
- Bentall, R. P. (2001). Social Cognition and Delusional Beliefs. In P. W. Corrigan & D. Penn (Eds.), *Social Cognition and Schizophrenia* (pp. 123-148). Washington, DC: American Psychological Association.
- Bentall, R. P., Corcoran, R., Howard, R., Blackwood, N., & Kinderman, P. (2001). Persecutory delusions: a review and theoretical integration. *Clin Psychol Rev*, 21(8), 1143-1192.
- Bilder, R. M., et al. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry*, 157(4), 549-559.
- Bird, C. M., Castelli, F., Malik, O., Frith, U., & Husain, M. (2004). The impact of extensive medial frontal lobe damage on 'Theory of Mind' and cognition. *Brain*, 127(Pt 4), 914-928.
- Blair, R. J., & Cipolotti, L. (2000). Impaired social response reversal. A case of 'acquired sociopathy'. *Brain*, 123 (Pt 6), 1122-1141.
- Bora, E., et al. (2005). Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 112(2), 110-116.
- Brett, M., Leff, A. P., Rorden, C., & Ashburner, J. (2001). Using the talarach atlas with the MNI template. *Neuroimage*, 13(6), s85.

- Brickenkamp, R., & Zillmer, E. (1998). *The d2 Test of Attention*. Seattle, WA: Hogrefe & Huber Publishers.
- Brothers, L., Ring, B., & Kling, A. (1990). Response of neurons in the macaque amygdala to complex social stimuli. *Behav Brain Res*, *41*(3), 199-213.
- Brune, M. (2005a). Emotion recognition, 'theory of mind,' and social behavior in schizophrenia. *Psychiatry Res*, *133*(2-3), 135-147.
- Brune, M. (2005b). "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr Bull*, *31*(1), 21-42.
- Brunet-Gouet, E., & Decety, J. (2006). Social brain dysfunctions in schizophrenia: A review of neuroimaging studies. *Psychiatry Res*, *148*(2-3), 75-92.
- Brunet, E., Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M. C., & Decety, J. (2003). Abnormalities of brain function during a nonverbal theory of mind task in schizophrenia. *Neuropsychologia*, *41*(12), 1574-1582.
- Burns, J. (2006). The social brain hypothesis of schizophrenia. *World Psychiatry*, *5*(2), 77-81.
- Calarge, C., Andreasen, N. C., & O'Leary, D. S. (2003). Visualizing how one brain understands another: a PET study of theory of mind. *Am J Psychiatry*, *160*(11), 1954-1964.
- Channon, S., & Crawford, S. (2000). The effects of anterior lesions on performance on a story comprehension test: left anterior impairment on a theory of mind-type task. *Neuropsychologia*, *38*(7), 1006-1017.
- Choi, K. H., & Kwon, J. H. (2006). Social Cognition Enhancement Training for Schizophrenia: A Preliminary Randomized Controlled Trial. *Community Ment Health J*.
- Combs, D. R., et al. (2007). Social Cognition and Interaction Training (SCIT) for inpatients with schizophrenia spectrum disorders: Preliminary findings. *Schizophr Res*, *91*(1-3), 112-116.
- Corcoran, R. (2003). Inductive reasoning and the understanding of intention in schizophrenia. *Cognit Neuropsychiatry*, *8*(3), 223-235.
- Corcoran, R., Cahill, C., & Frith, C. D. (1997). The appreciation of visual jokes in people with schizophrenia: a study of 'mentalizing' ability. *Schizophr Res*, *24*(3), 319-327.

- Corcoran, R., & Frith, C. (1996). Conversational conduct and the symptoms of schizophrenia. *Cognit Neuropsychiatry*, *1*(4), 305-318.
- Corcoran, R., & Frith, C. D. (2003). Autobiographical memory and theory of mind: evidence of a relationship in schizophrenia. *Psychol Med*, *33*(5), 897-905.
- Corcoran, R., Mercer, G., & Frith, C. D. (1995). Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating "theory of mind" in people with schizophrenia. *Schizophr Res*, *17*(1), 5-13.
- Corrigan, P. W. (1997). The social perceptual deficits of schizophrenia. *Psychiatry*, *60*(4), 309-326.
- Corrigan, P. W., & Penn, D. (2001). Introduction : Framing Models of Social Cognition and Schizophrenia. In P. W. Corrigan & D. Penn (Eds.), *Social Cognition and Schizophrenia* (pp. 3-37). Washington, D.C.: American Psychological Association.
- Corrigan, P. W., & Toomey, R. (1995). Interpersonal problem solving and information processing in schizophrenia. *Schizophr Bull*, *21*(3), 395-403.
- Davidson, M., et al. (1999). Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry*, *156*(9), 1328-1335.
- Decety, J., & Grezes, J. (2006). The power of simulation: imagining one's own and other's behavior. *Brain Res*, *1079*(1), 4-14.
- Dragovic, M., & Hammond, G. (2005). Handedness in schizophrenia: a quantitative review of evidence. *Acta Psychiatr Scand*, *111*(6), 410-419.
- Dworkin, R. H., et al. (1993). Childhood precursors of affective vs. social deficits in adolescents at risk for schizophrenia. *Schizophr Bull*, *19*(3), 563-577.
- Edwards, J., Jackson, H. J., & Pattison, P. E. (2002). Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clin Psychol Rev*, *22*(6), 789-832.
- Edwards, J., Pattison, P. E., Jackson, H. J., & Wales, R. J. (2001). Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, *48*(2-3), 235-253.
- Fine, C., Lumsden, J., & Blair, R. J. (2001). Dissociation between 'theory of mind' and executive functions in a patient with early left amygdala damage. *Brain*, *124*(Pt 2), 287-298.

- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E., & Clare, L. (2005). A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol Rev*, 15(2), 73-95.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. (1998). *Structured clinical interview for DSM-IV patient edition (SCID-I/P V and SCID-I NP Version 2.0)*. New-York: Biometric Research Department.
- Fiske, S. T. (1995). Social cognition. In T. A. (Ed.), *Advanced Social Psychology* (pp. 149-193). New York: McGraw Hill.
- Fiske, S. T., & Taylor, S. E. (1991). *Social cognition* (2nd ed.). New York: McGraw-Hill.
- Fitzgerald, D., et al. (2004). Cognitive functioning in young people with first episode psychosis: relationship to diagnosis and clinical characteristics. *Aust N Z J Psychiatry*, 38(7), 501-510.
- Fletcher, P. C., et al. (1995). Other minds in the brain: a functional imaging study of "theory of mind" in story comprehension. *Cognition*, 57(2), 109-128.
- Frith, C. D. (1992). *Cognitive neuropsychology of schizophrenia*: Hove East Sussex : Lawrence Erlbaum.
- Frith, C. D., & Corcoran, R. (1996). Exploring 'theory of mind' in people with schizophrenia. *Psychol Med*, 26(3), 521-530.
- Frith, C. D., & Done, D. J. (1989). Experiences of alien control in schizophrenia reflect a disorder in the central monitoring of action. *Psychol Med*, 19(2), 359-363.
- Gallese, V. (2006). Intentional attunement: a neurophysiological perspective on social cognition and its disruption in autism. *Brain Res*, 1079(1), 15-24.
- Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., & Rizzolatti, G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, 119 (Pt 2), 593-609.
- Gallese, V., Fogassi, L., Fadiga, L., & Rizzolatti, G. (2002). Action representation and the inferior parietal lobule. In W. Prinz & B. Hommel (Eds.), *Common mechanism in perception and action : Attention and performance* (Vol. Vol. XIX., pp. 247-266). New York: Oxford University Press.
- Good, C. D., et al. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 14(1 Pt 1), 21-36.

- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*, *153*(3), 321-330.
- Green, M. F. (2001). *Schizophrenia revealed. From neurons to social interactions*. New York: W.W. Norton Company, Inc.
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*, *26*(1), 119-136.
- Green, M. F., Kern, R. S., & Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res*, *72*(1), 41-51.
- Green, M. F., & Nuechterlein, K. H. (2004). The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophr Res*, *72*(1), 1-3.
- Green, M. F., et al. (2004). Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry*, *56*(5), 301-307.
- Gregory, C., et al. (2002). Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain*, *125*(Pt 4), 752-764.
- Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., & Tager-Flusberg, H. (2006). Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cereb Cortex*, *16*(9), 1276-1282.
- Hans, S. L., Marcus, J., Henson, L., Auerbach, J. G., & Mirsky, A. F. (1992). Interpersonal behavior of children at risk for schizophrenia. *Psychiatry*, *55*(4), 314-335.
- Happe, F., Malhi, G. S., & Checkley, S. (2001). Acquired mind-blindness following frontal lobe surgery? A single case study of impaired 'theory of mind' in a patient treated with stereotactic anterior capsulotomy. *Neuropsychologia*, *39*(1), 83-90.
- Hardy-Bayle, M. (1992). Action planning and communication in schizophrenia. *Psychologie Française*, *37*, 235-244.
- Hardy-Bayle, M. (1994). Organisation de l'action, phénomènes de conscience et représentation mentale de l'action chez des schizophrènes. *Actualités Psychiatriques*, *20*, 393-400.

- Harrington, L., Siegert, R. J., & McClure, J. (2005). Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cognit Neuropsychiatry*, *10*(4), 249-286.
- Heavey, L., Phillips, W., Baron-Cohen, S., & Rutter, M. (2000). The Awkward Moments Test: a naturalistic measure of social understanding in autism. *J Autism Dev Disord*, *30*(3), 225-236.
- Herold, R., Tenyi, T., Lenard, K., & Trixler, M. (2002). Theory of mind deficit in people with schizophrenia during remission. *Psychol Med*, *32*(6), 1125-1129.
- Inoue, Y., et al. (2006). Impairment of theory of mind in patients in remission following first episode of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *256*(5), 326-328.
- Janssen, I., Krabbendam, L., Jolles, J., & van Os, J. (2003). Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatr Scand*, *108*(2), 110-117.
- Johnstone, E. C., MacMillan, J. F., Frith, C. D., Benn, D. K., & Crow, T. J. (1990). Further investigation of the predictors of outcome following first schizophrenic episodes. *British Journal of Psychiatry* *157*, 182-189.
- Karmiloff-Smith, A. (2000). Discussion in "Social complexity and social intelligence". In G. Bock, J. Goode, K. Webb, U. Chichester & J. W. Sons (Eds.), *Symposium on the Nature of Intelligence* (pp. 199).
- Karmiloff-Smith, A., Klima, E., Bellugi, U., Grant, J., & Baron-Cohen, S. (1995). Is there a social module? language, face processing, and theory of mind in individuals with William syndrome. *Journal of Cognitive Neuroscience* *7*, 196-208.
- Kee, K. S., Kern, R. S., Marshall, B. D., Jr., & Green, M. F. (1998). Risperidone versus haloperidol for perception of emotion in treatment-resistant schizophrenia: preliminary findings. *Schizophr Res*, *31*(2-3), 159-165.
- Kern, R. S., Green, M. F., Nuechterlein, K. H., & Deng, B. H. (2004). NIMH-MATRICES survey on assessment of neurocognition in schizophrenia. *Schizophr Res*, *72*(1), 11-19.
- Keysers, C., & Gazzola, V. (2006). Towards a unifying neural theory of social cognition. *Progress in Brain Research*, *156*, 379-401.
- Klin, A. (2000). Attributing social meaning to ambiguous visual stimuli in higher-functioning autism and Asperger syndrome: The Social Attribution Task. *J Child Psychol Psychiatry*, *41*(7), 831-846.

- Kraepelin, E. (1919). *Dementia praecox and paraphrenia*. Edinburgh, Scotland: E.S. Levingston.
- Krstev, H., Jackson, H., & Maude, D. (1999). An investigation of attributional style in first-episode psychosis. *Br J Clin Psychol*, 38 (Pt 2), 181-194.
- Lee, K. H., et al. (2006). A functional magnetic resonance imaging study of social cognition in schizophrenia during an acute episode and after recovery. *Am J Psychiatry*, 163(11), 1926-1933.
- Leonhard, C., & Corrigan, P. W. (2001). Social Perception in Schizophrenia. In P. W. Corrigan & D. Penn (Eds.), *Social cognition and schizophrenia* (pp. 73-95). Washington, D.C.: American Psychological Association.
- Liddle, P. F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry*, 151, 145-151.
- Liddle, P. F., & Morris, D. L. (1991). Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *Br J Psychiatry*, 158, 340-345.
- Lough, S., Gregory, C., & Hodges, J. R. (2001). Dissociation of social cognition and executive function in frontal variant frontotemporal dementia. *Neurocase*, 7(2), 123-130.
- Malla, A. K., Norman, R. M., Manchanda, R., & Townsend, L. (2002). Symptoms, cognition, treatment adherence and functional outcome in first-episode psychosis. *Psychol Med*, 32(6), 1109-1119.
- Mandal, M. K., Pandey, R., & Prasad, A. B. (1998). Facial expressions of emotions and schizophrenia: a review. *Schizophr Bull*, 24(3), 399-412.
- Marjoram, D., et al. (2005). Symptomatology and social inference: a theory of mind study of schizophrenia and psychotic affective disorder. *Cognit Neuropsychiatry*, 10(5), 347-359.
- Martin, J. A., & Penn, D. L. (2002). Attributional style in schizophrenia: an investigation in outpatients with and without persecutory delusions. *Schizophr Bull*, 28(1), 131-141.
- Mechelli, A., Price, C. J., Friston, K. J., & Ashburner, J. (2005). Voxel-based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. *Current Medical Imaging Reviews*, 1, 1-9.
- Miller, D. C. (1991). Hollingshead two-factor index of social position. In *Handbook of research design and social measurement*. Newbury Park, CA: Sage Publications.

- Moritz, S., et al. (2002). Neurocognitive performance in first-episode and chronic schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 252(1), 33-37.
- Morrison, A. P., & Wells, A. (2003). A comparison of metacognitions in patients with hallucinations, delusions, panic disorder, and non-patient controls. *Behav Res Ther*, 41(2), 251-256.
- Mortimer, A. M., Lund, C. E., & McKenna, P. J. (1990). The positive:negative dichotomy in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 157, 41-49.
- Mueser, K. T., et al. (1996). Emotion recognition and social competence in chronic schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 105(2), 271-275.
- Nuechterlein, K. H., et al. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*, 72(1), 29-39.
- O'Sullivan, M., & Guilford, J. P. (Eds.). (1976). *Four factor tests of social intelligence (behavioral cognition) : Manual of instructions and interpretations*. Orange, CA.: Sheridan Psychological Services, Inc.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- Ostrom, T. M. (1984). The sovereignty of social cognition. In R. S. W. T. K. Srull (Ed.), *Handbook of social cognition* (Vol. 1, pp. 1-37). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Palmer, B. W., et al. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, 11(3), 437-446.
- Penn, D., Combs, D., & Mohamed, S. (2001). Social cognition and social functioning in schizophrenia. In P. W. Corrigan & D. Penn (Eds.), *Social cognition and schizophrenia* (pp. 27-121). Washington, DC: American Psychological Association.
- Penn, D. L., & Corrigan, P. W. (2001). Social cognition in schizophrenia : answered and unanswered questions. In P. W. Corrigan & D. Penn (Eds.), *Social cognition and schizophrenia* (pp. 315-326). Washington, DC: American Psychological Association.
- Penn, D. L., Corrigan, P. W., Bentall, R. P., Racenstein, J. M., & Newman, L. (1997). Social cognition in schizophrenia. *Psychol Bull*, 121(1), 114-132.
- Peralta, V., & Cuesta, M. J. (1999). Dimensional structure of psychotic symptoms: an item-level analysis of SAPS and SANS symptoms in psychotic disorders. *Schizophr Res*, 38(1), 13-26.

- Perlick, D., Stastny, P., Mattis, S., & Teresi, J. (1992). Contribution of family, cognitive and clinical dimensions to long-term outcome in schizophrenia. *Schizophr Res*, 6(3), 257-265.
- Pickup, G. J., & Frith, C. D. (2001). Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychol Med*, 31(2), 207-220.
- Pinkham, A. E., & Penn, D. L. (2006). Neurocognitive and social cognitive predictors of interpersonal skill in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 143(2-3), 167-178.
- Pinkham, A. E., Penn, D. L., Perkins, D. O., & Lieberman, J. (2003). Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160(5), 815-824.
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Chimpanzee problem-solving: a test for comprehension. *Science*, 202(4367), 532-535.
- Randall, F., Corcoran, R., Day, J. C., & Bentall, R. P. (2003). Attention, theory of mind, and causal attributions in people with persecutory delusions: A preliminary investigation. *Cognit Neuropsychiatry*, 8(4), 287-294.
- Reitan, R. M. (1992). *Trail Making Test: Manual for administration and scoring*. Arizona: Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Riley, E. M., et al. (2000). Neuropsychological functioning in first-episode psychosis-evidence of specific deficits. *Schizophr Res*, 43(1), 47-55.
- Riskind, J. H., Beck, A. T., Brown, G., & Steer, R. A. (1987). Taking the measure of anxiety and depression. Validity of the reconstructed Hamilton scales. *J Nerv Ment Dis*, 175(8), 474-479.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., & Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res*, 3(2), 131-141.
- Rizzolatti, G., Fogassi, L., & Gallese, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nat Rev Neurosci*, 2(9), 661-670.
- Roncone, R., et al. (2002). Is theory of mind in schizophrenia more strongly associated with clinical and social functioning than with neurocognitive deficits? *Psychopathology*, 35(5), 280-288.
- Russell, T. A., et al. (2000). Exploring the social brain in schizophrenia: left prefrontal underactivation during mental state attribution. *Am J Psychiatry*, 157(12), 2040-2042.

- Saltzman, J., Strauss, E., Hunter, M., & Archibald, S. (2000). Theory of mind and executive functions in normal human aging and Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 6(7), 781-788.
- Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M., Nadel, J., Chevalier, J. F., & Widlocher, D. (1997). Attribution of mental states to others in schizophrenic patients. *Cognit Neuropsychiatry*, 2, 1-17.
- Sarfati, Y., & Hardy-Bayle, M. C. (1999). How do people with schizophrenia explain the behaviour of others? A study of theory of mind and its relationship to thought and speech disorganization in schizophrenia. *Psychol Med*, 29(3), 613-620.
- Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M. C., Brunet, E., & Widlocher, D. (1999). Investigating theory of mind in schizophrenia: influence of verbalization in disorganized and non-disorganized patients. *Schizophr Res*, 37(2), 183-190.
- Sarfati, Y., Passerieux, C., & Hardy-Bayle, M. (2000). Can verbalization remedy the theory of mind deficit in schizophrenia? *Psychopathology*, 33(5), 246-251.
- Sommer, I., Ramsey, N., Kahn, R., Aleman, A., & Bouma, A. (2001). Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 178, 344-351.
- Sorger, B., Goebel, R., Schiltz, C., & Rossion, B. (2007). Understanding the functional neuroanatomy of acquired prosopagnosia. *Neuroimage*.
- Spaulding, W. D., & Poland, J. S. (2001). Cognitive rehabilitation for schizophrenia : enhancing social cognition by strengthening neurocognitive functioning. In P. W. Corrigan & D. Penn (Eds.), *Social cognition in schizophrenia* (pp. 217-247). Washington, D.C.: American Psychological Association.
- Stroop, J. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*.
- Stuss, D. T., Gallup, G. G., Jr., & Alexander, M. P. (2001). The frontal lobes are necessary for 'theory of mind'. *Brain*, 124(Pt 2), 279-286.
- Townsend, L. A., Malla, A. K., & Norman, R. M. (2001). Cognitive functioning in stabilized first-episode psychosis patients. *Psychiatry Res*, 104(2), 119-131.
- Walker, E. F. (1994). Developmentally moderated expressions of the neuropathology underlying schizophrenia. *Schizophr Bull*, 20(3), 453-480.
- Weschler, D. (1997a). *Weschler Adult Intelligence Scale-III*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Weschler, D. (1997b). *Weschler Memory Scale - 3rd Edition*. New York: The Psychological Corporation.

Yamada, M., et al. (2007). Social cognition and frontal lobe pathology in schizophrenia: A voxel-based morphometric study. *Neuroimage*, 35(1), 292-298.