



HAL
open science

Nécessité d'une approche multidimensionnelle de l'apathie dans la schizophrénie : études transversales et longitudinales de l'apathie en lien avec l'anhédonie et le système motivationnel

Hanan Yazbek

► To cite this version:

Hanan Yazbek. Nécessité d'une approche multidimensionnelle de l'apathie dans la schizophrénie : études transversales et longitudinales de l'apathie en lien avec l'anhédonie et le système motivationnel. Psychologie. Université Paul Valéry - Montpellier III, 2013. Français. NNT : 2013MON30104 . tel-02921460

HAL Id: tel-02921460

<https://theses.hal.science/tel-02921460>

Submitted on 25 Aug 2020

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

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

THÈSE

Pour obtenir le grade de
Docteur

Délivré par l'Université Montpellier III

Préparée au sein de l'école doctorale ED60
Et de l'unité de recherche Epsilon EA 4556

Spécialité : Psychopathologie Fondamentale et Neuropsychologie

Présentée par

Hanan YAZBEK

*Nécessité d'une approche multidimensionnelle de
l'apathie dans la schizophrénie : Etudes transversale
et longitudinale de l'apathie en lien avec l'anhédonie
et le système motivationnel*

Soutenue le 5 décembre 2013 devant le jury composé de :

Florence COUSSON-GELIE,	Professeure, Université Montpellier 3	(président)
Marie-Christine GELY-NARGEOT,	Professeure, Université Montpellier 3	(directrice)
Stéphane RAFFARD,	Maître de Conférences, Université Montpellier 3,	(codirecteur)
Carole FANTINI,	Professeure, Université Libre de Bruxelles	(rapporteuse)
Pierluigi GRAZIANI,	Professeur, Université de Nîmes	(rapporteur)
Pierre PETIT,	Professeur, Université Montpellier I	(examinateur)
Delphine CAPDEVIELLE,	Praticien Hospitalier, CHRU La Colombière,	(examinatrice)

Remerciements

*Je tiens, en premier lieu, à remercier ma directrice de thèse, le **Professeure Marie-Christine GELY-NARGEOT**, sans qui ce travail de thèse n'aurait jamais pu être possible. Je lui suis particulièrement reconnaissante pour tout ce qu'elle m'a apporté ainsi que de m'avoir fait confiance en me laissant libre court. Ses qualités humaines exprimées au travers de ses précieux conseils, de l'intérêt qu'elle a porté à mon travail ainsi que de son écoute et de sa disponibilité quand cela était nécessaire m'ont permis de mener à bien ce travail de thèse, qui a également donné lieu à une publication.*

*Je remercie également mon co-directeur de thèse, le **Docteur Stéphane RAFFARD**, pour ses qualités humaines et tous les conseils qu'il m'a apportés. Il m'a énormément appris tout au long de ce travail de thèse. Ses nombreux conseils pertinents ainsi que son sens critique m'ont permis de développer mes connaissances scientifiques ainsi que d'acquiescer une rigueur scientifique. L'aboutissement de ce travail a également été possible grâce à son soutien lors de moments difficiles.*

*Mes remerciements s'adressent également au **Docteur Delphine CAPDEVIELLE**, membre du jury. De part ses grandes qualités humaines et sa disponibilité, elle a toujours su me soutenir et me conseiller lors de moments de doutes ou de difficultés.*

*Je remercie le **Professeur Pierre PETIT** pour sa disponibilité, ses conseils sur la pharmacologie et de m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury.*

*Je tiens également à remercier chaleureusement tous les autres membres de mon jury qui m'ont fait le privilège d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je remercie le **Professeure Carole FANTINI** et le **Professeur Pierluigi GRAZIANI** pour le temps précieux qu'ils ont consacré à lire ma thèse et à rédiger le rapport. Merci également au **Professeure***

Florence COUSSON-GELIE pour l'intérêt qu'elle a porté à mon travail et d'avoir accepté de présider ce jury.

*Un grand merci également à **mon père**, à **ma famille** ainsi qu'à mes **amis** (et notamment **Yasmina GERARD** et **Sanaa ELHABBI**) qui n'ont jamais cessé de croire en moi. Ils ont toujours su être présents, à l'écoute, me soutenir et m'encourager lors des moments difficiles. Ils ont toujours su me redonner le sourire et me reconforter quand il le fallait.*

*Mes remerciements s'adressent aussi au chef du Service Universitaire de Psychiatrie Adulte (SUPA) du CHRU La Colombière, le **Professeur Jean-Philippe BOULENGER** pour m'avoir accueilli dans son équipe et m'avoir permis de réaliser cette recherche.*

*Je remercie également **Catherine BORTOLON** pour sa très grande gentillesse et générosité. La réalisation des analyses statistiques ont été facilité par ses nombreux conseils, ce qui m'a permis d'affiner mes analyses. De plus, son soutien m'a également permis de pallier à mes difficultés et à me rebouster. Merci d'avoir été toujours aussi disponible.*

*Un grand merci aussi à **Maï TAFFIN** pour tous ses précieux conseils et sa relecture. Toujours présente lors de moments de doute et de baisse de moral pour me reconforter. Toujours là pour trouver des solutions et m'encourager. Toutes ses grandes qualités humaines et scientifiques m'ont permis de mener à bout ce travail de thèse.*

*Je tiens également à remercier **Sonia FERRAS** pour sa précieuse relecture, ses conseils et sa gentillesse.*

Ce travail de thèse n'aurait jamais pu aboutir sans la participation de tous les patients. Par conséquent, il va de soi que mes remerciements leurs soient adressés.

*Je remercie également mes collègues, **Pascale BONNAFE** et **Sophie FLORES**, pour l'intérêt qu'elles ont porté à mon travail, leur écoute et leur soutien tout au long de cette année.*

*Merci à **Joanna NORTON** pour sa collaboration et sa rigueur scientifique qui a donné lieu à une publication.*

*Mes remerciements s'adressent aussi à l'ensemble de mes collègues du SUPA et notamment, au **Docteur Aurore LARUE**, ainsi que tout le personnel des différents services hospitaliers (services des Docteurs **HERMES** et **PENOCHET**) pour leur bon accueil et leur active collaboration, ce qui a facilité mon travail de thèse au sein des différents services. Plus particulièrement, je remercie également toute l'équipe des hôpitaux de jour Jean Minvielle et Robert Lafon et des cliniques la Traversière et Mairet pour m'avoir intégré à leur équipe et m'avoir aidé à mener à bien ma recherche.*

*Enfin, je remercie les équipes du **Professeur C. LANCON** et du **Docteur M. BENOIT** qui ont collaboré au recrutement.*

Résumé

Nécessité d'une approche multidimensionnelle de l'apathie dans la schizophrénie : Etudes transversale et longitudinale de l'apathie en lien avec l'anhédonie et le système motivationnel

La schizophrénie (SZ), maladie psychiatrique invalidante, est caractérisée par des symptômes positifs, négatifs, cognitifs, désorganisés, affectifs et moteurs. De par l'absence de résultats positifs dans la prise en charge des symptômes négatifs, nous avons décidé de nous intéresser à l'apathie dans la SZ. Elle se définit par une baisse des comportements dirigés vers un but ayant une origine cognitive, émotionnelle ou comportementale. Notre objectif est d'apporter un éclaircissement sur le concept d'apathie en s'intéressant aux liens entre apathie, anhédonie et BIS/BAS. Le protocole 1 porte sur la validation de la Lille Apathy Rating Scale (LARS), outil multidimensionnel de l'apathie validée dans la maladie de Parkinson, dans la SZ, auprès de 112 patients. Le protocole 2 (étude transversale) s'intéresse aux liens entre apathie, plaisir consommé, anticipatoire, sociale et BIS/BAS, auprès de 112 patients. Enfin, le protocole 3 (étude longitudinale d'un an) porte sur l'évolution de l'apathie et explore les déterminants émotionnels et comportementaux qui pourraient la prédire, auprès de 61 patients. Nos résultats ont mis en évidence une LARS à quatre facteurs avec de bonnes qualités psychométriques dans la SZ. Le facteur 1 est associé au BAS, à l'anhédonie sociale et anticipatoire. Le facteur 2 corrèle avec le BIS et l'anhédonie sociale. Trente-six pourcent des patients ont une apathie trait. Enfin, seul le plaisir anticipatoire prédit le facteur 4. L'apathie nécessite donc pour sa compréhension une approche multidimensionnelle. L'anhédonie et le BIS/BAS ne peuvent expliquer à eux seuls l'apathie émotionnelle et comportementale. D'autres pistes méritent donc d'être explorées.

Mots clés : Schizophrénie, Apathie, Plaisir anticipatoire, Plaisir consommé, Anhédonie sociale, BIS/BAS

Abstract

Need for a multidimensional approach of apathy in schizophrenia: cross-sectional and longitudinal studies of apathy in relation to anhedonia and motivational system

Schizophrenia (SZ) is a chronic psychiatric disease characterized by positive, negative, cognitive, disorganized, emotional and motor symptoms. The lack of positive results in the treatment of negative symptoms led us to be interested in apathy. Apathy is defined as a multidimensional psychopathological state (cognitive, emotional, and behavioral) manifesting as a reduction of voluntary behaviors directed toward one goal. Our aim is to provide a clarification of the concept of apathy by focusing on the relationship between apathy, anhedonia and BIS/BAS. The first study deals with the validation of the Lille Apathy Rating Scale (LARS), which is a multidimensional tool of apathy validated in Parkinson's disease, in 112 SZ patients. The second study (cross-sectional study) focuses on the link between apathy, consummatory and anticipatory pleasure, social pleasure and BIS/BAS, in 112 SZ patients. Finally, the third study (one year longitudinal study) deals with the evolution of apathy and explores the emotional and behavioral determinants that could predict it. Our results have shown that the LARS is structured in four factors and has good psychometric properties in SZ. The factor 1 is associated to the BAS and the social and anticipatory anhedonia. The factor 2 is linked to the BIS and the social anhedonia. Thirty-six percent of the patients have an apathy trait. Finally, only anticipatory pleasure predicts the factor 4. Therefore, apathy requires for its understanding a multidimensional approach. Anhedonia and the BIS/BAS cannot by themselves explain the emotional and the behavioral apathy. Consequently, other lines of research need to be explored.

Keywords: Schizophrenia, Apathy, Anticipatory pleasure, Consummatory pleasure, Social anhedonia, BIS/BAS.

Table des matières

Introduction.....	1
I. Revue de la littérature	4
A. Chapitre 1 : La schizophrénie.....	4
1. Historique de la schizophrénie	4
2. Définition de la schizophrénie	6
3. Etiologies de la schizophrénie	9
4. Evolution de la schizophrénie au cours du temps	10
5. Description symptomatologique de la schizophrénie	10
5.1. Approche dimensionnelle des symptômes de la schizophrénie selon le DSM V	11
5.2. Autre approche dimensionnelle des symptômes de la schizophrénie	12
5.2.1. Les troubles cognitifs dans la schizophrénie	13
B. Chapitre 2 : La symptomatologie négative dans la schizophrénie	14
1. Historique des symptômes négatifs.....	15
2. Définition des symptômes négatifs	16
3. Symptômes négatifs primaires et secondaires.....	19
4. Evolution des symptômes négatifs au cours du temps	20
5. Evaluation des symptômes négatifs	20
6. Prise en charge des symptômes négatifs	21
6.1. Traitements pharmacologiques	21
6.2. Prises en charge non médicamenteuses	22
C. Chapitre 3 : Apathie et Schizophrénie	23
Partie I : Généralité sur l'apathie.....	24
1. Historique de l'apathie.....	24
2. Apathie et autres symptômes psychopathologiques	25
2.2. Apathie et Apragmatisme.....	26
2.3. Apathie et Athymhormie.....	26
2.4. Apathie et dépression	27

3.	Définition de l'apathie selon une approche multidimensionnelle : les modèles de l'apathie....	29
3.1.	Le modèle de Marin.....	30
3.2.	Le modèle de Stuss et collaborateurs.....	32
3.3.	Le modèle de Lévy et Dubois	32
3.4.	Critères diagnostiques de l'apathie selon Robert et collaborateurs.....	34
3.5.	Récapitulatif des différents modèles et définition de l'apathie	35
4.	Définition du comportement dirigé vers un but	38
5.	Définition du système motivationnel	40
	Partie 2 : L'apathie dans la schizophrénie	41
1.	Evaluation de l'apathie dans la schizophrénie	41
1.1.	Outils d'évaluation non spécifiques à l'apathie validés dans la schizophrénie	41
1.2.	Outils d'évaluation spécifiques et multidimensionnels de l'apathie	43
1.3.	Les limites des outils d'évaluation actuels	44
2.	Evolution de l'apathie : de la phase prodromale, au premier épisode psychotique, à l'évolution chronique de la schizophrénie.....	45
3.	Conséquences fonctionnelles de l'apathie dans la schizophrénie.....	47
4.	Prise en charge de l'apathie dans la schizophrénie	48
5.	Les différentes dimensions de l'apathie dans la schizophrénie	48
5.1.	Application de l'approche multidimensionnelle de l'apathie à la schizophrénie	48
5.2.	Apathie et système motivationnel dans la schizophrénie.....	49
5.2.1.	Le système motivationnel dans la schizophrénie.....	49
5.2.2.	Trouble du CDB et du système motivationnel dans la schizophrénie.....	51
5.3.	Apathie et fonctionnement cognitif dans la schizophrénie	53
D.	Chapitre 4 : Anhédonie et Schizophrénie	54
1.	Historique de l'anhédonie	54
2.	Définition de l'anhédonie	55
3.	Sentiments actuels et non-actuels	56
3.1.	Définition des sentiments actuels et non-actuels	56

3.2.	Sentiments actuels et non-actuels dans la schizophrénie	58
4.	Le plaisir anticipatoire et le plaisir consommé.....	60
4.1.	Petit historique du plaisir consommé et du plaisir anticipatoire	60
4.2.	Définition du plaisir anticipatoire et consommé.....	60
4.3.	Schizophrénie et plaisir consommé et plaisir anticipatoire.....	62
5.	Une nouvelle conception de l’anhédonie	65
6.	Explications du déficit dans l’anticipation du plaisir	66
7.	Anhédonie et dépression.....	71
8.	Evolution de l’anhédonie au cours du temps	72
8.1.	L’anhédonie état	72
8.2.	L’anhédonie trait	72
9.	Evaluation psychométrique de l’anhédonie dans la schizophrénie	73
9.1.	Evaluation directe de l’anhédonie	74
9.2.	Evaluation indirecte de l’anhédonie	76
E.	Chapitre 5 : Apathie, Anhédonie et Schizophrénie	77
II.	Problématique et Hypothèses.....	79
III.	Matériel et Méthode	82
A.	Matériel	84
1.	Description de la population	84
1.1.	Description de la population études 1 et 2.....	86
1.2.	Description de la population étude 3	86
2.	Outils d’évaluation	86
2.1.	Evaluation de l’état psychopathologie ainsi que du fonctionnement global	87
2.2.	Evaluation de l’apathie.....	88
2.3.	Evaluation des éléments associés à l’apathie.....	89
2.3.1.	Evaluation émotionnelle de l’apathie	89
2.3.2.	Evaluation motivationnelle de l’apathie	91
B.	Méthode.....	91

1.	Procédure.....	91
2.	Méthodes statistiques.....	92
IV.	Résultats	96
A.	Résultats descriptifs.....	96
B.	Résultats analytiques	98
1.	Etude 1 : Validation de la LARS dans la schizophrénie.....	98
2.	Etude 2 : Etude transversale de l'apathie dans la schizophrénie: associations entre anhédonie, système de motivation et apathie	102
2.1.	Analyses de corrélations préliminaires.....	102
2.2.	Corrélations entre apathie et anhédonie.....	104
2.3.	Corrélations entre apathie et système de récompense -punition	106
2.4.	Analyses complémentaires.....	107
3.	Etude 3 : Etude longitudinale de l'apathie dans la schizophrénie: évolution et facteurs prédictifs de l'apathie.....	108
3.1.	Analyses de comparaison : Apathie trait ou état.....	109
3.2.	Analyses de corrélation : comparaison entre le suivi à 1 mois et à 12 mois	111
3.3.	Analyses de régression : facteurs prédictifs de l'apathie.....	113
V.	Discussion et Conclusion des trois études	118
1.	Discussion et conclusion de l'étude 1 : Validation de la LARS.....	119
1.1.	Structure factorielle de la LARS	119
1.2.	Qualités psychométriques de la LARS.....	122
1.3.	Cut-off de la LARS selon le facteur manque de motivation de la SANS	123
1.4.	Limites de l'étude 1.....	124
1.5.	Conclusion de l'étude 1.....	126
2.	Discussion et conclusion de l'étude 2 : Etude transversale de l'apathie dans la schizophrénie : associations entre anhédonie, système motivationnel et apathie.....	129
2.1.	Association entre apathie et système de récompense-punition	130
2.2.	Association entre apathie et anhédonie	133

2.3.	Association entre apathie, anhédonie et système de récompense-punition dans d'autres populations que la schizophrénie	136
2.4.	Apathie et autres éléments cliniques de la schizophrénie	138
2.5.	Limites de l'étude 2.....	139
2.6.	Conclusion de l'étude 2.....	141
3.	Discussion et conclusion de l'étude 3 : Etude longitudinale de l'apathie : évolution et variables prédictives de l'apathie	143
3.1.	Evolution de l'apathie à un an de suivi	144
3.2.	Facteurs prédictifs de l'apathie.....	145
3.3.	Limites de l'étude 3.....	147
3.4.	Conclusion de l'étude 3.....	147
4.	Conclusion et Ouverture	148
	Références	154
	Annexes	177
	Annexe A : Critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM IV et le DSM V.....	177
	Annexe B : Outils d'évaluation des symptômes négatifs dans la schizophrénie.....	178
	Annexe C : The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).....	180
	Annexe D : The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS).....	181
	Annexe E : <i>Echelle de Dépression de Calgary pour la Schizophrénie (CDSS)</i>	182
	Annexe F : Echelle Global du fonctionnement (EGF, Axe V du DSM-IV-TR).....	183
	Annexe G : The Lille Apathy Rating Scale (LARS ; Sockel et al., 2006).....	185
	Annexe H : Echelle d'Expérience Temporelle du Plaisir (EETP)	194
	Annexe I : The Chapman Revised Social Anhedonia Scale (RSAS).....	195
	Annexe J : The Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire (SPSRQ)	197

Table des Tableaux

<i>Tableau 1</i> - Classification des symptômes négatifs dans la schizophrénie	17
<i>Tableau 2</i> - Classification des symptômes négatifs selon deux facteurs	18
<i>Tableau 3</i> - Distinction entre apathie, avolition, apragmatisme et athymhormie	27
<i>Tableau 4</i> - Manifestations cliniques communes et spécifiques de l'apathie et de la dépression (selon Landes et al., 2001 ; Boyle & Malloy, 2004)	29
<i>Tableau 5</i> - Critères diagnostiques du syndrome d'apathie (Marin, 1991)	31
<i>Tableau 6</i> - Critères diagnostiques consensuels de l'apathie (Robert et al., 2009)	35
<i>Tableau 7</i> - Récapitulatif des différentes définitions et modèles de l'apathie	37
<i>Tableau 8</i> - Outils d'évaluation non spécifiques de l'apathie validés dans la schizophrénie ..	43
<i>Tableau 9</i> - Outils d'évaluation spécifiques et multidimensionnels de l'apathie	44
<i>Tableau 10</i> - Echelles psychométriques évaluant directement l'anhédonie dans la schizophrénie ..	75
<i>Tableau 11</i> - Echelles psychométriques évaluant indirectement l'anhédonie dans la schizophrénie	77
<i>Tableau 12</i> - Calendrier de l'étude	83
<i>Tableau 13</i> - Données démographiques et cliniques des participants des trois études	96
<i>Tableau 14</i> - Saturations factorielles obtenues après une rotation oblique et les analyses de corrélations entre les facteurs	99
<i>Tableau 15</i> - Coefficients de corrélation de Spearman entre les facteurs de la LARS, de la PANSS, de la SANS et le score de dépression	100
<i>Tableau 16</i> - Meilleurs cut-off de la LARS	102
<i>Tableau 17</i> - Corrélations entre les scores de la LARS et le traitement, la dépression, le NSC et l'âge	103
<i>Tableau 18</i> - Test t de student entre les scores d'apathie de la LARS et le sexe	104

Tableau 19 - Corrélations entre apathie (LARS) et anhédonie sociale, plaisir anticipatoire et consommé.....	105
Tableau 20 - Corrélations entre apathie (LARS) et sensibilité à la récompense – punition...	106
Tableau 21 - Corrélations entre apathie et dimensions symptômes positifs, psychopathologie générale et les facteurs désorganisation et expressivité	108
Tableau 22 - Apathie à 1 et 12 mois.....	109
Tableau 23 - Résumé des analyses de corrélations entre les scores de la LARS à 1 an et les variables à 1 mois.....	111
Tableau 24 - Résumé des analyses de régressions pour le score total de l'apathie à un an ...	113
Tableau 25 - Résumé des analyses de régressions pour le facteur nouveauté et vie social de l'apathie à un an.....	114
Tableau 26 - Résumé des analyses de régressions pour le facteur implication comportementale de l'apathie à un an	115
Tableau 27 - Résumé des analyses de régressions pour le facteur capacités de jugement de l'apathie à un an.....	116
Tableau 28 - Résumé des analyses de régressions pour le facteur implication émotionnelle de l'apathie à un an.....	117
Tableau 29 - Récapitulatif des nos trois études	150

Table des Figures

<i>Figure 1</i> - Modèle de l'étiologie neuro-développementale dans la schizophrénie.....	9
<i>Figure 2</i> - Expression des symptômes négatifs et des symptômes positifs au cours de l'évolution de la maladie (selon Möller, 2007)	20
<i>Figure 3</i> - Modèle neuro-cognitif et neuro-philosophique du CDB selon Brown & Pluck	39
<i>Figure 4</i> - Quatre sources d'information utilisées lors de l'auto-évaluation émotionnelle basées sur le modèle d'accessibilité de Robinson et Clore (2002a) (Strauss & Gold, 2012) ..	58
<i>Figure 5</i> - Le modèle explicatif de l'anhédonie (Selon Strauss & Gold, 2012)	66
<i>Figure 6</i> - Modèle de l'expérience temporelle du plaisir de Kring & Caponigro (2010).....	78
<i>Figure 7</i> - Courbe de ROC et cut-off de la LARS	101
<i>Figure 8</i> - Patients apathiques et non-apatiques (en %) aux suivis à 1 et 12 mois.....	110
<i>Figure 9</i> - Patients (en %) ayant une apathie état vs une apathie trait.....	110
<i>Figure 10</i> - Associations entre les facteurs de l'apathie et le système motivationnel et plaisir anticipatoire et social.....	136

Liste des Abréviations

AA : Apathie-Avolition	INT : dimension Centres d'Intérêt de la LARS
ACP : Analyse en Composantes Principales	LARS : Lille Apathy Rating Scale
AES : Apathy Evaluation Scale	MAP-SR : Motivation and Pleasure Scale-Self-Report
AFPB : Association Française de Psychiatrie Biologique	MARDS : Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
AI : Apathy Inventory	NIMH-MATRICES : National Institute of Mental Health – Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia
AVQ : dimension Activités de la Vie Quotidienne de la LARS	NPI : Neuropsychiatric Inventory
BAS : Behavioural Activation System	NSA-16 : Negative Symptom Assessment 16-item scale
BIS : Behavioural Inhibition System	NSC : Niveau Socio-Culturel
BNSS : Brief Negative Symptom Scale	NVS : facteur Nouveauté et Vie Sociale de la LARS
BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale	PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale
CA : dimension Capacité d'Autocritique de la LARS	PAS : Chapman Physical Anhedonia Scale
CAIN : Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms	PHRC : Projet Hospitalier de Recherche Clinique
CDB : Comportements Dirigés vers un But DE : Déficit de l'expressivité	PIB : Produit Intérieur Brut
CDSS : Echelle de Dépression de Calgary pour la Schizophrénie	ROC : Receiver Operation Characteristic
CJ : Capacités de Jugement de la LARS	RSAS : Chapman Revised Social Anhedonia Scale
CPZeq : Equivalence Chlorpromazine	RST : Reinforcement Sensitivity Theory
DSM : Diagnostic and Statistical Manual	rTMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée
EPA : Association Européenne de Psychiatrie	SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms
EV : dimension Efforts Volontaires de la LARS	SDS : Schedule for the Deficit Syndrome
FCPCS : Fawcett-Clark Pleasure Scale	SEB : Scale for Emotional Blunting
FFS : Flight/Flight System	SHAPS : Snaith-Hamilton Pleasure Scale
I : dimension Inquiétude de la LARS	SPSRQ : Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire
IC : facteur Implication Comportementale de la LARS	SZ : Schizophrénie
ICD – 10 : International Classification Diseases 10	TCC : Thérapies Cognitivo-Comportementales
IE : dimension Intensité des Emotions de la LARS	TEPS : Echelle d'Expérience Temporelle du Plaisir
IE : facteur Implication Emotionnelle de la LARS	VD : Variables Dépendante
INI : dimension Prise d'Initiative de la LARS	VI : Variable Indépendante
INO : dimension Intérêt pour la Nouveauté de la LARS	VS : dimension Vie Sociale de la LARS

Introduction

Les troubles du spectre schizophrénique ont pour conséquence un handicap psychosocial important pour les individus qui en sont atteints. En effet, la schizophrénie affecte négativement les différentes sphères de la vie du patient, en provoquant une altération des domaines relationnel/social, scolaire/professionnel et familial ainsi qu'une perte d'autonomie. Non seulement cette pathologie impacte la vie du patient mais également celle de son entourage pouvant aller même jusqu'à l'épuisement de ce dernier. La schizophrénie est décrite comme étant un trouble neuro-développemental marqué par une évolution souvent chronique et sévère ainsi qu'une grande hétérogénéité au sein des patients. Elle se caractérise par la présence de différents symptômes : positifs, négatifs, désorganisés, affectifs, psychomoteurs, et cognitifs.

Contrairement à la symptomatologie positive, les prises en charge pharmacologique et non médicamenteuse ont peu, voire une absence, d'effets positifs sur la symptomatologie négative. Par ailleurs, les symptômes négatifs sont fréquents et stables tout au long de la maladie. Actuellement, dans la littérature, nous pouvons noter qu'ils se divisent en deux facteurs dans la schizophrénie : expressivité (retrait ou pauvreté affectif et alogie) et manque de motivation (apathie/avolition et anhédonie). Nous concernant, nous avons décidé de nous intéresser à l'apathie pour plusieurs raisons. Premièrement, l'apathie possède un caractère transnosographique, puisque cet état est retrouvé au sein de différentes pathologies aussi bien neurologiques que psychiatriques. Deuxièmement, les conséquences négatives de l'apathie sont importantes dans la schizophrénie. Troisièmement, cet état psychopathologique demeure relativement peu étudié et sa définition reste peu précise dans cette pathologie. Enfin, sa prise en charge reste très limitée à l'heure d'aujourd'hui.

L'apathie se définit comme une réduction observable des comportements volontaires et dirigés vers un ou plusieurs buts ayant une origine soit cognitive, soit émotionnelle, soit d'auto-

activation. Il n'existe donc pas une mais trois formes d'apathie : l'apathie cognitive, l'apathie émotionnelle, et l'apathie d'auto-activation/comportementale. Par conséquent, afin de comprendre cet état psychopathologique, il faut étudier chacune de ces dimensions séparément et non comme un syndrome unitaire. De ce fait, nous avons donc décidé de nous centrer sur la dimension émotionnelle et la dimension comportementale dans la schizophrénie.

Cette présente thèse sera divisée en cinq parties : 1) revue de la littérature, 2) problématique et hypothèses, 3) matériel et méthode, 4) résultats, 5) discussion et conclusion.

La première partie (revue de la littérature) sera constituée de cinq chapitres. Le chapitre 1 portera sur des généralités à propos de la schizophrénie. Le chapitre 2 sera consacré à la symptomatologie négative avant d'approfondir le concept d'apathie dans le chapitre 3. Le chapitre 4 apportera une compréhension de l'anhédonie. Enfin, le chapitre 5 fera une articulation entre apathie et anhédonie dans la schizophrénie.

Dans la deuxième partie (problématique et hypothèses), nous spécifierons les objectifs et hypothèses. L'objectif principal de notre étude est d'essayer d'apporter un éclaircissement sur le concept d'apathie émotionnelle et comportementale dans la schizophrénie. Nous souhaitons comprendre s'il existe des associations entre plaisir consommé, anticipatoire et sociale et apathie et système motivationnel et apathie. Puis, à travers une étude longitudinale d'un an, nous nous intéresserons à ces mêmes éléments afin de voir s'ils pourraient être des prédicteurs de l'apathie et si l'apathie est plutôt un trait ou un état.

La troisième partie (matériel et méthode) donnera une description de la population, du matériel utilisé, ainsi que de la procédure effectuée. Afin d'atteindre nos objectifs, nous mettrons en place trois protocoles. Le premier protocole sera une validation d'une échelle multidimensionnelle de l'apathie dans la schizophrénie, la Lille Apathy Rating Scale (LARS), auprès de 112 patients atteints de schizophrénie. Cette validation nous permettra d'utiliser une échelle objective et standardisée mesurant l'apathie selon une approche multidimensionnelle

lors de nos deux autres protocoles. Le deuxième protocole va se centrer sur les éléments (plaisir consommé, anticipatoire, social, système motivationnel) qui sont associés à l'apathie, auprès de 112 patients atteints de schizophrénie. Les matériels utilisés seront des questionnaires : la LARS (version validée dans la schizophrénie), l'Echelle d'Expérience Temporelle du Plaisir (TEPS), la Chapman Revised Social Anhedonia Scale (RSAS), la Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire (SPSRQ), l'Echelle de Dépression de Calgary pour la Schizophrénie (CDSS), la Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) et la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Le dernier protocole s'intéressera aux prédicteurs de l'apathie à un an, auprès de 61 patients atteints de schizophrénie. L'étude 3 utilisera le même protocole que l'étude 2.

Dans notre quatrième partie (résultats), nous présenterons les résultats descriptifs et statistiques de nos trois études.

Enfin, la dernière partie (discussion et conclusion) sera consacrée à la discussion et conclusion de nos résultats tout en apportant des pistes futures de recherches.

I. Revue de la littérature

A. Chapitre 1 : La schizophrénie

1. Historique de la schizophrénie

Même si le terme de schizophrénie est apparu au début du 20^{ème} siècle, des descriptions de ses manifestations cliniques, datant de 2500 ans avant notre ère, sont retrouvées. En effet, sa description symptomatologique (pour détails cf. ci-dessous nos prochaines parties) a été répertoriée dans des écrits anciens (Llorca, 2006). Cependant, ce n'est qu'au début du 19^{ème} siècle que nous pouvons retrouver les premières descriptions cliniques et scientifiques de certains symptômes cardinaux de la schizophrénie (symptômes positifs, négatifs, psychopathologie générale) chez des patients atteints de cette pathologie. Puis, ce n'est qu'à la fin du 19^{ème} siècle que Kraepelin proposa une description précise de la schizophrénie sans toutefois la nommer de la sorte. Enfin, c'est au début du 20^{ème} siècle que le terme de schizophrénie a vu le jour par Bleuler.

En 1806, John Haslam décrit dans son livre intitulé « *Illustrations of Madness* » le cas clinique de James Tilly Matthews, marchand de thé. James Tilly Matthews avait un délire de persécution portant sur l'idée d'un complot selon lequel un gang, ayant comme couverture un métier à tisser, voulait contrôler son esprit en pulsant de l'air. Puis, en 1809, Philippe Pinel décrit dans son « *Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale ou la manie* » des cas de patients avec des symptômes positifs (hallucinations et délires) dont un notamment chez un adolescent de 13 ans.

Ce n'est qu'en 1896, que le psychiatre allemand Kraepelin fut le premier à avoir donné une description précise et détaillée de la schizophrénie. Il emprunta le terme de démence précoce à Bénédicte Augustin Morel (qui la décrit en 1832) et le traduit en latin d'où le terme de « *dementia praecox* » car il la percevait comme une maladie dégénérative. Morel décrit ses jeunes patients comme intelligents qui ont évolué brutalement « vers la stupidité » puis la

démence. Kraepelin rajouta que cette pathologie, chronique et parfois dominée par des attaques intermittentes, se manifeste à travers trois types d'états (considérés comme distincts jusque là) : l'hébéphrénie décrite par Hecker en 1871 (caractérisée par un comportement désorganisé et incongru), l'ancienne catatonie de Kahlbaum décrite en 1874 et la démence paranoïde (marquée par le délire de persécution et de grandeur). Par ailleurs, en s'appuyant également sur les travaux de Schüle, en 1886, et d'Arnold Pick, en 1891, il expliqua que la démence précoce désignait une psychose juvénile, qui se manifeste à l'adolescence ou chez les jeunes adultes et évolue de manière chronique. Schüle a décrit, chez ses jeunes patients, un « arrêt psychique prématuré, un stade évolutif terminal des psychoses pubertaires sans lésion » ainsi que la catatonie de Kahlbaum en terme « d'hébéphrénie comportant une névrose tonique » (Sinzelle, 2008). La démence précoce provoquerait un comportement infantile, des troubles cognitifs (déficits attentionnels, motivationnels et mnésiques, altération des capacités de résolution de problèmes et défaut d'apprentissage), une pensée « déchirée et incohérente », le tout marqué par un « défaut de synthèse ». Elle aboutirait donc à un affaiblissement psychique (Haustgen & Sinzelle, 2010). Par ailleurs, Kraepelin fut le premier à établir un lien entre l'altération cognitive et le devenir fonctionnel déficitaire (fonctionnement social, autonomie, négligence) chez ses patients atteints de schizophrénie (Sharma & Antonova, 2003).

Enfin, le 24 avril 1908, le psychiatre suisse Eugen Bleuler fut le premier à employer le terme de schizophrénie à la place de « démence précoce » (Bottéro, 2010). Il parla de cette pathologie en terme de « groupe de schizophrénie » ce qui permettait de mettre l'accent sur l'hétérogénéité clinique de cette maladie. Ce terme vient du grec « *skhizein* » (« schizo ») qui signifie « fendre » et « *phrên* » qui signifie « esprit ». A travers ce terme, Bleuler voulait illustrer l'idée d'une fragmentation de l'esprit. Il explique que la schizophrénie a pour symptômes primaires la dissociation qui se traduit par une ambivalence, une perte des associations, une discordance affective et l'autisme (défini comme « une tendance à préférer

le fantasme à la réalité »). Les symptômes secondaires sont marqués entre autres par les délires, les hallucinations et la catatonie (Sharma & Antonova, 2003).

A noter toutefois que Kraepelin et Bleuler avaient une vision différente de la schizophrénie. En effet, Kraepelin concevait la schizophrénie comme une démence précoce avec une évolution dégénérative tandis que Bleuler considérait la schizophrénie comme une encéphalopathie avec une stabilité des déficits cognitifs dans le temps.

2. Définition de la schizophrénie

Actuellement la schizophrénie concerne 1 % de la population mondiale (McGrath, 2005) avec une incidence estimée entre 10.2 et 22 pour 100 000 nouveaux cas par an et une prévalence comprise entre 0.3 et 0.66 % (McGrath, Saha, Chant & Welham, 2008). Il existe deux pics de début de maladie : un pic entre 15 et 25 ans chez l'homme et un autre entre 25 et 35 ans chez la femme. Cette maladie touche plus d'hommes que de femmes (McGrath, Saha, Welham, El Saadi, MacCauley & Chant, 2004) avec un sex-ratio estimé à 1.4 (Aleman, Kahn & Selten, 2003). Par ailleurs, le taux de mortalité est deux à trois fois plus élevé dans la schizophrénie en comparaison à la population générale (Brown, 1997) avec un taux de suicide qui est compris entre 24 et 40 % (Aukst Margetić, Jakovljević, Ivanec, Marcinko, Margetić, & Jaksić, 2012 ; Bouhrel, M'solly, Benhawala, Jones & El-Hechmi, 2012 ; Kasckow, Felmet & Zisook, 2011) et 10 à 15 % des individus souffrant de cette pathologie se suicident (Besnier et al., 2009 ; Bhatia et al., 2006).

La schizophrénie est l'une des pathologies les plus invalidantes, et ce, particulièrement chez les adolescents. En effet, l'OMS regroupe la schizophrénie comme faisant partie de l'une des dix maladies à l'origine d'invalidité les plus sévères. Elle a été reconnue comme la cinquième cause d'incapacité de par le monde (Jaeger, Berns & Czobor, 2003). Elle engendre donc un handicap psychosocial et est une cause importante de désocialisation et de précarité. Cette maladie provoque une perturbation dans les domaines social (développer et maintenir des relations intimes ou

amicales, communiquer avec autrui), scolaire (réussir ses études) ou professionnel (garder son emploi et évoluer), ainsi qu'une perte d'autonomie (Sharma & Antonova, 2003). La schizophrénie touche les différentes sphères de la vie de l'individu : personnelle, familiale, relationnelle, et socio-professionnelle. Nanko et Moridaira (1993) ont montré que seul moins de 10 % des patients de sexe masculin atteints de cette pathologie auront un enfant. Selon Lehman et al. (2002), 10 % des patients occuperont un emploi à temps plein et 20 % un emploi aidé à temps partiel. Thornicroft et al. (2004) rajoutent que 80 % sont sans emploi, seulement 17 % se marient et 65 % vivent seuls. Tandis que Scott (1993) explique qu'une part importante de patients chroniques est sans domicile fixe, ce qui pointe du doigt la difficulté de ces patients à vivre seuls (Sharma & Antonova, 2003).

La charge sociale et par conséquent l'aspect financier sont non négligeables. A noter toutefois que même si la schizophrénie est très invalidante, la majorité des individus souffrant de cette pathologie ne nécessite pas d'être hospitalisé et a un mode de vie relativement autonome. Cependant, ces patients nécessitent un soutien (formel, informel, ou financier) important au quotidien. Le retentissement concernant ces dimensions, l'évolution de la maladie ainsi que son pronostic peuvent être variables et dépendront donc notamment de la qualité des soins qu'ils leur seront fournis (Jaeger et al., 2003). Or, de par une difficulté d'accès aux soins ainsi que de l'isolement social qu'elle engendre, la schizophrénie est souvent diagnostiquée de façon tardive et méconnue par l'entourage. Dans leur revue de la littérature internationale, Charrier, Chevreul et Durand-Zaleski (2013) se sont intéressés au coût de la schizophrénie. Ils expliquent que la schizophrénie a des répercussions économiques importantes tant pour le patient lui-même que pour ses proches, et sur le système sanitaire, social et médicosocial. En France, la part des dépenses nationales de santé est de 9.28 % du produit intérieur brut par habitant (PIB). Les soins hospitaliers représentent 2% du coût total pour le système sanitaire. Les consultations médicales engendrent 3 % du coût total pour le système sanitaire. Les autres prestations de soins ambulatoires sont de 13 % du

coût total pour le système sanitaire. Enfin, le coût des médicaments est de 8% du coût total du système sanitaire, qui représente un coût de 28.56 % du PIB par habitant.

Cette pathologie est une maladie psychiatrique sévère et souvent chronique marquée par une grande hétérogénéité d'un patient à l'autre. En effet, chaque patient est singulier. De ce fait, toutes les caractéristiques de la maladie (génétiques, métaboliques, neurocognitives, symptomatologiques ou comportementales) ne sont pas présentes de manière identique chez tous les patients (Cohen, Forbes, Mann & Blanchard, 2006). Comme nous le verrons ci-dessous, l'étiologie de la schizophrénie est multiple, ce qui implique un profil de patients différent. De plus, les troubles cognitifs, la symptomatologie positive, négative et de désorganisation ainsi que l'évolution de la maladie varient d'un individu à l'autre et dépendent de son histoire et de son vécu. De plus, Azorin (2005) a répertorié différentes études montrant une grande variabilité individuelle de l'évolution de la maladie. La schizophrénie est définie comme une maladie mentale « ubiquitaire » c'est-à-dire qu'elle est retrouvée dans le monde entier, dans toutes les cultures et sous toutes les latitudes. Elle est donc indépendante de toutes variations socioculturelles. Elle ne peut être diagnostiquée à travers les tests biologiques ou d'exams techniques (e.g., par l'imagerie médicale) sauf si ces passations ont pour origine d'établir un diagnostic différentiel. Elle débute souvent de manière insidieuse entre l'adolescence et le début de l'âge adulte (Thomas, Bubrovsky & Jardri 2009). Par ailleurs, il est également intéressant de souligner le fait que la schizophrénie peut se concevoir selon le modèle de continuum (expériences psychotiques versus troubles psychotiques) de Van Os, Linscott, Myin-Germeys, Delespaul et Krabbendam (2009). En effet, des auteurs ont montré que des individus tout venant ont déjà fait l'expérience de symptômes positifs : hallucinations (Laroi, 2005) et délires (Rodier et al., 2011). Van Os et al. (2009) expliquent que 75 à 90 % de ces expériences sont transitoires et que leur persistance engendre le trouble psychotique.

3. Etiologies de la schizophrénie

De par sa complexité clinique, l'étiologie de la schizophrénie est multiple. Il serait donc plus judicieux de parler de groupes de schizophrénie au vue de la complexité de son origine. Actuellement, elle repose sur une hypothèse neuro-développementale avec une part de vulnérabilité génétique non négligeable (environ 80 % d'héritabilité, Sullivan, Kendler & Neale, 2003). Cette hypothèse fait référence au *modèle d'interaction* « *stress-vulnérabilité* » de Zubin, Steinhauer & Condray (1992). Dans sa revue de la littérature, Brown (2011) répertorie les différents facteurs augmentant le risque de développer une schizophrénie. Des *facteurs environnementaux* auxquels la mère aurait été exposée lors du deuxième semestre de sa grossesse tels qu'une infection (rubéole, virus de l'herpes simplex, toxoplasmose, syphilis), une malnutrition, une famine, un stress intense (décès ou maladie d'un membre de la famille), ou une prise de toxique ont déclenché chez le fœtus des *facteurs de vulnérabilité*. Ces complications survenues lors de la vie fœtale ont engendré des anomalies cérébrales et une perturbation du développement psychique de l'enfant à l'origine d'une *vulnérabilité constitutionnelle*. Durant l'enfance, l'adolescence ou au début de la vie adulte, des *facteurs dits déclenchants* (de nature environnementaux) tels que la durée d'habitation en milieu urbain, le milieu socio-culturel, un traumatisme ou la prise de toxiques interagissent avec les facteurs de vulnérabilité provoquant ainsi la schizophrénie (Benes, 1993 ; Friston & Frith, 1995). L'individu présente donc une personnalité prémorbide vulnérable qui engendrera l'apparition de la maladie suite à l'exposition à des facteurs de stress, dépassant les capacités d'adaptation de ce dernier (cf. Figure 1).

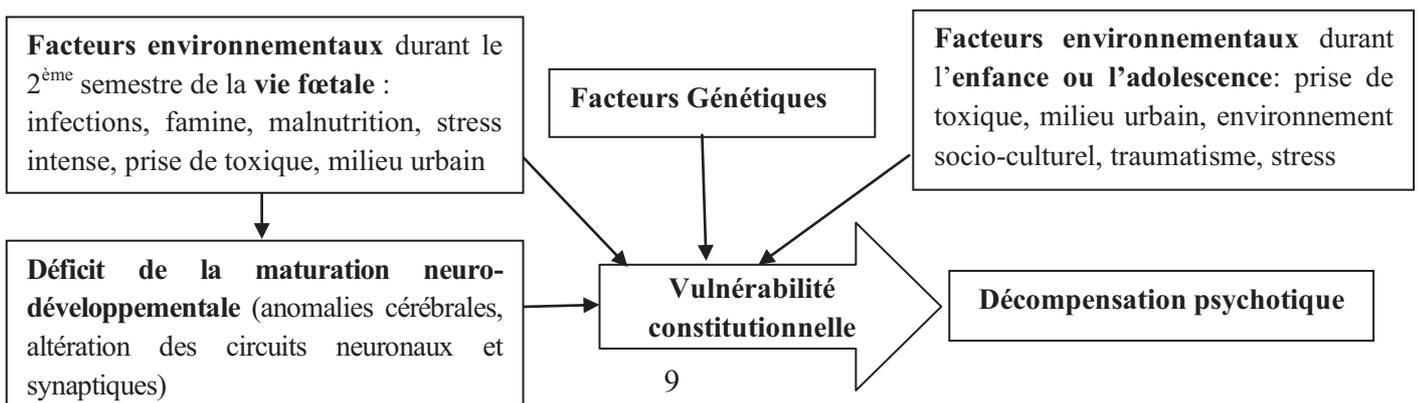


Figure 1 - Modèle de l'étiologie neuro-développementale dans la schizophrénie

4. Evolution de la schizophrénie au cours du temps

En 1911, Bleuler explique que la schizophrénie « peut évoluer temporellement et qualitativement sans guère de règles, progression continue, stabilisation, poussées, rémissions sont possibles à tout moment » (Azorin, 2005). En 1904 et 1913, Kraepelin a montré que 26 % des patients atteints de « démence précoce » avaient une rémission de quelques mois des symptômes tandis que dans 12.6 % des patients avaient une rémission complète. Pour 67 % des patients (soit deux tiers), la rémission était avec déficit (amélioration avec risque de rechute). En 1911, Bleuler ajoute que 60 % des patients étaient « légèrement déments » suite au premier épisode psychotique (Haustgen & Sinzelle, 2010).

De nos jours, la schizophrénie n'aboutit pas forcément sur une évolution défavorable. En effet, environ 20 % des patients atteints de cette maladie connaissent une guérison complète et 60 % font des rechutes dont 20 % sans symptômes résiduels et 40 % avec symptômes résiduels. Et moins de 20 % d'entre eux connaissent une évolution chronique et défavorable de la maladie (Kingdon & Turkington, 2011). La sévérité de la pathologie dépend des rechutes et des symptômes résiduels (Thomas et al., 2009). En effet, Mueser (2000) a montré que le rétablissement du patient et donc son fonctionnement global à long terme dépend du nombre de rechutes et de réhospitalisations. Par ailleurs, au fur et à mesure que l'épisode aigu diminue, un état dépressif survient souvent. Il est donc nécessaire de bien le prendre en charge afin d'éviter tout risque suicidaire.

5. Description symptomatologique de la schizophrénie

La description des symptômes de la schizophrénie doit être abordée selon une approche dimensionnelle ce qui permet de mettre l'accent sur l'hétérogénéité de la schizophrénie.

5.1. Approche dimensionnelle des symptômes de la schizophrénie selon le DSM V

Une distinction existe entre les critères diagnostiques proposés par le DSM IV et ceux proposés par le DSM V (cf. Annexe A). En effet, le DSM IV abordait la schizophrénie selon une approche catégorielle tandis que le DSM V propose une approche dimensionnelle. Tandon (2012) explique que l'hétérogénéité des patients atteints de schizophrénie ne peut s'expliquer par une approche catégorielle. Par conséquent, les sous-catégories hébéphrénique, catatonique, paranoïde et résiduelle ont été supprimées.

Dans le DSM V, la schizophrénie est répertoriée dans l'axe I selon six critères, en prenant en compte les symptômes, leurs conséquences et leur durée :

Le *critère A* porte sur les symptômes caractéristiques de la schizophrénie. Il requière la présence d'au moins deux des manifestations suivantes avec la présence d'au moins un des trois premiers symptômes : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportements grossièrement désorganisés ou catatoniques et symptômes négatifs (diminution des expressions émotionnelles ou avolition). Ces symptômes doivent être présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement)

Le *critère B* fait référence à la présence d'un dysfonctionnement social des activités (handicap).

Le *critère C* : les symptômes doivent persistés depuis au moins six mois.

Les *critères D, E, F* permettent d'établir un diagnostic différentiel. Il faut s'assurer que le patient ne présente pas de facteurs étiologiques potentiels (e.g., être sous l'emprise de drogue), de trouble du métabolisme, de trouble bipolaire, de trouble schizo-affectif, de trouble envahissant du développement (e.g., autisme), ou d'un autre trouble de la communication apparu dans l'enfance, de pathologie neurologique (e.g., épilepsie), d'affection médicale ou d'effet iatrogène.

Cependant, cette approche a ses limites. En effet, les troubles cognitifs dans la schizophrénie représentent un facteur important du devenir fonctionnel dans la schizophrénie (Green, Kern, Braff & Mintz, 2000). Or, dans les critères diagnostiques proposés par le DSM V, le critère cognitif n'apparaît pas. Par conséquent, il nous semble nécessaire d'appréhender la schizophrénie selon une autre approche dimensionnelle qui prend en compte l'ensemble des symptômes de cette pathologie.

5.2. Autre approche dimensionnelle des symptômes de la schizophrénie

La schizophrénie se manifeste par la présence de symptômes pouvant être définis selon cinq dimensions (Barch et al., 2013 ; Peralta & Cuesta, 2001) :

1) La dimension des *symptômes positifs* (symptômes anormaux par leur présence : idées délirantes et hallucinations).

2) La dimension des *symptômes négatifs* (symptômes anormaux par leur absence : apathie/avolition, retrait social, anhédonie, etc.). Cette dimension sera décrite plus précisément et largement dans le prochain chapitre intitulé « la symptomatologie négative dans la schizophrénie ».

3) La dimension des *symptômes cognitifs* troubles des fonctions exécutives, mnésiques ou attentionnels, etc. ; pour détails cf. partie suivante).

4) La dimension *désorganisée* (discordance ou dissociation : ambivalence, bizarrerie, maniérisme, stéréotypies, détachement, impénétrabilité ; altération du langage : néologismes, paralogismes, glossolalie, schizophasie, mutisme, impulsions verbales).

5) La dimension *déficits psychomoteurs* (mouvements moteurs involontaires anormaux : e.g., dyskinésie de la face et des membres supérieurs).

6) La dimension *affective* (symptômes dépressifs ou maniaques).

Eaton, Thara, Federman, Melton & Liang, (1995) et Dominguez Mde, Viechtbauer, Simons, van Os et Krabbendam (2009) ont montré que la dimension neurocognitive est corrélée uniquement à la dimension négative (Voruganti, Heslegrave & Awad, 1997) et non aux dimensions positives

(Morris, Rushe, Woodruffe & Murray, 1995) et affective. Ce résultat suggérerait une évolution indépendante de ces deux dimensions (positive et affective) au cours de la maladie. Par conséquent, il semble nécessaire de donner une description des troubles cognitifs dans la schizophrénie.

5.2.1. Les troubles cognitifs dans la schizophrénie

Les troubles cognitifs dans la schizophrénie ont fait l'objet de nombreuses études et sont centrales dans cette pathologie. En effet, fin 19^{ème} siècle et début 20^{ème} siècle, Kraepelin et Bleuler avaient déjà fait ce constat. Dans la schizophrénie, les troubles cognitifs touchent environ 4/5^{ème} des patients (Heinrichs & Zakzanis, 1998). De ces recherches, il en ressort une altération des fonctions cognitives suivantes : la mémoire de travail, l'attention soutenue, l'apprentissage verbal et visuel, le raisonnement et résolution de problèmes, la vitesse de traitement et la cognition sociale (Kern, Green, Nuechterlein & Deng, 2004 ; Nuechterlein et al., 2004). En plus de ces troubles cognitifs, Green et al. (2000) ajoutent que la mémoire à long terme (dont fortement la mémoire épisodique) ainsi que d'autres fonctions exécutives (inhibition, flexibilité mentale et planification) sont également déficitaires. A noter cependant qu'il existe une grande hétérogénéité interindividuelle de cette altération cognitive au sein des patients. En effet, ces derniers ne présentent pas tous les mêmes déficits cognitifs. Heinrichs et al. (2008) ont montré que 10 à 15 % des patients présenteraient un fonctionnement cognitif préservé. L'altération du fonctionnement cognitif va dépendre des variations intra-individuelles de chaque patient et de divers facteurs tels que le sexe, l'âge, la latéralisation, les psychotropes, la comorbidité ou évolution de la maladie (Johnson-Selfridge & Zalewski, 2001). Par conséquent, il existe une variation dans l'atteinte des différents domaines cognitifs (Heinrichs & Zakzanis, 1998). Ces déficits cognitifs sont présents au cours de la phase prodromique, des premiers épisodes psychotiques et des périodes de rémission (Lecardeur, Meunier-Cussac & Dollfus, 2013). Ils sont relativement stables au cours du temps jusqu'à l'âge de 65 ans puis il existerait une détérioration cognitive progressive chez certains

patients (Friedman et al., 2001). Ho et al. (2003) ont noté une altération cognitive chez des patients non traités par un traitement médicamenteux.

Green et al. (2000) ont montré que les troubles cognitifs sont des prédicteurs du devenir du fonctionnement en communauté, du fonctionnement social, professionnel, scolaire et du fonctionnement des activités de la vie quotidienne. Les répercussions cognitives sont plus importantes que celles engendrées par les autres symptômes dans le domaine psychosocial. Ces auteurs rajoutent que les troubles cognitifs peuvent expliquer 20 à 60 % de la variance dans le statut fonctionnel. Sharma et Antonova (2003) mettent en évidence ce même résultat et expliquent que l'altération cognitive a été reconnue comme étant un facteur de médiation du fonctionnement du patient. Si la mémoire de travail est déficitaire, alors l'individu aura des difficultés à se rappeler l'intention et le début de sa phrase d'où le fait qu'il aura des pertes d'associations. Les domaines social et professionnel ainsi que l'autonomie nécessitent des capacités d'apprentissage d'une nouvelle information (e.g., un nom ou sujet de conversation, une tâche de travail, une liste de course, payer sa facture, etc.) afin d'être en mesure de pouvoir l'utiliser de manière appropriée au moment voulu. L'altération de cette fonction aura un impact sur le développement et le maintien d'une relation intime ou amicale, sur l'évolution professionnelle ainsi que l'autonomie. Enfin, les fonctions exécutives sont impliquées dans la sphère professionnelle (e.g., gérer son emploi du temps, résoudre un imprévu, etc.) et l'autonomie (e.g., gérer les problèmes de la vie quotidienne).

B. Chapitre 2 : La symptomatologie négative dans la schizophrénie

Les symptômes négatifs représentent une caractéristique importante de la symptomatologie de la schizophrénie. Ce chapitre sera donc consacré à la compréhension clinique des symptômes négatifs dans la schizophrénie.

1. Historique des symptômes négatifs

La définition du symptôme négatif n'a pas toujours été celle que nous connaissons aujourd'hui et a évolué au cours des années (cf. revue Messinger et al., 2011).

La distinction entre symptômes positifs et symptômes négatifs date de 1861 et a été décrite pour la première fois dans l'épilepsie par John Russell Reynolds. Cependant, la définition actuelle de ces symptômes est différente de celle donnée à l'époque. En effet, les symptômes négatifs faisaient référence à une perte de l'énergie vitale due entre autres à une paralysie ou à une anesthésie, alors que les symptômes positifs à un excès de l'énergie vitale (e.g., spasmes, convulsions).

Hughlings Jackson (1881/1958) proposa une nouvelle conceptualisation de ces symptômes en se basant sur les théories de l'évolution du développement du cerveau. Selon lui, ces deux types de symptômes se distinguaient en fonction des processus neurologiques. Les symptômes négatifs correspondraient à une perte des fonctions normales, tandis que les symptômes positifs, quant à eux, seraient une exacerbation du fonctionnement normal.

Emil Kraepelin (1919/1971) décrit des symptômes négatifs dans la «démence précoce» sans utiliser ce terme. Selon lui, les symptômes négatifs (indifférence et perte d'intérêt) qu'il observe chez ses patients sont dus à un déficit émotionnel qui engendre une perte de motivation (avolition), une absence de plaisir (anhédonie) et de désir pour les activités quotidiennes impliquant une négligence physique. Dans sa continuité, Eugen Bleuler (1908/1950) adopte la même conception que Kraepelin.

En 1968, Snezhnevsky a été le premier à appliquer la distinction entre symptômes positifs et négatifs à la schizophrénie. Puis, en 1974, en s'appuyant sur cette topologie, Strauss, Carpenter et Bartko ont proposé un modèle à trois dimensions : symptômes négatifs, symptômes positifs et troubles dans les relations sociales.

2. Définition des symptômes négatifs

Les symptômes négatifs correspondent à une absence ou une diminution des fonctions normales (Kirkpatrick, Fenton, Carpenter & Marder, 2006) qui mettent en jeu des émotions et sont fréquemment associés à la schizophrénie. Or, ils sont également retrouvés dans d'autres pathologies telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou un épisode dépressif majeur (Mulin et al., 2011).

Dans la schizophrénie, en début de maladie, 50 à 90 % des patients présentent des symptômes négatifs. Après traitement, ces symptômes négatifs persistent pour 35 à 70 % d'entre eux (Bottlender et al., 2003 ; Malla et al., 2002). Mäkinen et al. (2008) ont montré que les patients présentant des symptômes négatifs durant leur premier épisode psychotique ont un pronostic plus défavorable en comparaison aux autres patients. D'autres auteurs (Tek, Kirkpatrick & Buchanan, 2001) expliquent que les symptômes négatifs, mesurés quelques années après un premier épisode psychotique, avaient une valeur prédictive plus importante que ceux observés lors de la première hospitalisation. La survenue de symptômes négatifs significatifs était associée à un handicap économique, professionnel, social et fonctionnel chez les patients atteints de schizophrénie (Buchanan, 2007 ; Kirkpatrick et al., 2006 ; Tek et al., 2001) ainsi qu'à une qualité de vie altérée (Mueser, Bellack, Douglas & Morrison, 1991). Les symptômes négatifs seraient donc plus prédictifs du fonctionnement des patients que les symptômes positifs (Carpenter, Buchanan, Breier, Kirkpatrick, Thaker, & Tamminga, 1991).

Dans les années 80, Andreasen (1981, 1982) fut le premier à proposer des critères diagnostiques des symptômes négatifs. En 2005, the NIMH-MATRICS (National Institute of Mental Health – Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) (Kirkpatrick et al., 2006) a proposé, lors d'une conférence, une classification consensuelle en cinq domaines des symptômes négatifs : alogie, avolition, anhédonie, retrait social et émoussement affectif. Cependant, Messinger et al. (2011) remettent en cause le retrait social comme étant un

domaine des symptômes négatifs et l'associent plutôt à l'avolition du fait que le retrait social peut être défini comme un défaut de motivation lors des interactions sociales auto-initiées. Möller (2007), quand à lui, rajoute à cette classification le ralentissement moteur ainsi que les troubles attentionnels et distingue l'apathie de l'avolition (cf. Tableau 1).

Tableau 1

Classification des symptômes négatifs dans la schizophrénie

Symptômes négatifs	Définition
Emoussement affectif	Diminution de l'expression émotionnelle faciale et gestuelle (pauvreté du contact visuel, diminution des comportements spontanés, manque de spontanéité, prosodie) ^{1,2}
Alogie	Pauvreté du discours (contenu, barrage, temps de latence) ¹
Apathie	Réduction observable des comportements volontaires et dirigés vers un ou plusieurs buts ayant une origine soit cognitive, soit émotionnelle, soit d'auto-activation ³
Avolition	Diminution des intérêts, des désirs et des comportements auto-initiés et dirigés vers un but (apathie comportementale) ¹
Anhédonie	Incapacité à éprouver du plaisir ¹
Retrait social	Manque d'implication dans les relations sociales (diminution des activités sociales, des intérêts et du désir pour les relations sociales) ¹ Défaut de motivation pour les interactions sociales auto-initiées ¹
Ralentissement moteur	Mouvement physique ralenti ou limité ⁴
Troubles attentionnels	Difficultés de concentration ⁴

Note. ¹ cf. revue Messinger et al. (2011) ; ²Kirkpatrick & Fischer (2006) ; ³Lévy & Dubois (2006) ; ⁴Möller (2007)

Stahl (2003) propose également de répertorier parmi les symptômes négatifs : le retrait affectif, la pauvreté des relations interpersonnelles, la passivité, le déficit de la pensée abstraite, l'absence de spontanéité, la pensée stéréotypée, l'aboulie et la détérioration de l'attention.

Malla et al. (2002) ainsi que d'autres auteurs (Foussias & Remington, 2010 ; Kirkpatrick et al., 2006 ; Sayers, Curran & Mueser, 1996 ; Strauss et al., 2013) proposent de classier les symptômes négatifs de la Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS ; Andreasen, 1989) selon deux facteurs : 1) le facteur expressivité regroupant le retrait ou pauvreté affectif (à l'exception de l'item affect inapproprié) et l'alogie (à l'exception de l'item pauvreté du contenu du discours) ; et 2) le facteur manque de motivation ou encore appelé apathie-avolition regroupant les sous-dimensions avolition/apathie (à l'exception de l'item toilette/hygiène) et anhédonie sociale. Ce facteur est décrit en terme de « pathologie de la volition ». Les auteurs décrivent un troisième facteur désorganisation qui ne fait pas partie des symptômes négatifs. Il regroupe la sous-dimension attention et les items affect inapproprié et pauvreté du contenu du discours (cf. Tableau 2) (Andreasen, Arndt, Alliger, Miller & Flaum, 1995 ; Lenzenweger & Dworkin, 1996 ; Liddle, 1987).

Tableau 2

Classification des symptômes négatifs en deux facteurs

Facteurs	Symptômes négatifs	Items de la SANS
Expressivité	Retrait ou pauvreté affectif	Expression figée du visage (1) Diminution des mouvements spontanés (2) Pauvreté de l'expression gestuelle (3) Pauvreté du contact visuel (4) Absence de réponses affectives (5) Monotonie de la voix (7)
	Alogie	Pauvreté du discours (9) ; Barrages (11) Augmentation des latences des réponses (12) Toilette / hygiène (14)
Manque de motivation	Avolition/Apathie	Manque d'assiduité au travail ou à l'école (15) Anergie physique (16)
	Anhédonie sociale	Intérêts et activités de loisirs (18) Intérêts et activités sexuels (19) Incapacité à vivre des relations étroites ou intimes (20) Relation avec les amis et collègues (21)

Strauss et al. (2013) ont montré qu'il existait une distinction entre les patients atteints de schizophrénie présentant une apathie-avolition (AA) en comparaison à un patient présentant un déficit de l'expressivité (DE). Le patient AA aura déjà eu un membre de sa famille hospitalisé en psychiatrie, un emploi peu rémunéré, non qualifié avec peu de responsabilité, une altération de la pensée formelle, une adaptation prémorbide sociale moindre dans l'enfance, une apparition et une installation progressive de la psychose et une durée courte d'hospitalisation. Le patient DE aura, quant à lui, une plus grande probabilité d'être afro-américain, une apparition soudaine de la psychose et une période d'hospitalisation plus longue.

3. Symptômes négatifs primaires et secondaires

Dans la schizophrénie, les symptômes négatifs se distinguent en symptômes négatifs primaires et secondaires. Les symptômes négatifs primaires sont persistants et représentent une caractéristique intrinsèque de la maladie. Les symptômes négatifs secondaires sont temporaires et transitoires. Ils sont attribuables aux effets secondaires des antipsychotiques, à un isolement social ou aux symptômes positifs non traités. Si ces facteurs étiologiques sont traités alors les symptômes négatifs secondaires diminuent. Dans le cas contraire, ils peuvent devenir persistants et se surajouter aux symptômes négatifs primaires. A noter que même si leurs étiologies sont différentes, leurs manifestations cliniques restent les mêmes (Möller, 2007). Un symptôme négatif est qualifié de persistant quand il est présent depuis au moins six mois (Buchanan, 2007). Par ailleurs, les symptômes négatifs sont plus persistants dans la schizophrénie que dans la dépression (Bottlender et al., 2003). Les symptômes négatifs primaires sont présents chez 10 et 30 % des patients (Kirkpatrick et al., 2006 ; Malla et al., 2002). Après un premier épisode psychotique, ils sont retrouvés chez 20 à 40% des patients (Eaton et al., 1995 ; Herbener & Harrow, 2001). Les symptômes négatifs secondaires sont, quand à eux, difficiles à évaluer car ils sont transitoires et dépendent de l'évolution des différents facteurs qui les provoquent (Möller, 2007).

4. Evolution des symptômes négatifs au cours du temps

Les symptômes négatifs sont présents dès la phase prodromale et avant l'apparition des symptômes positifs. Au premier épisode psychotique, les symptômes positifs deviennent supérieurs aux symptômes négatifs jusqu'à atteindre un seuil maximal et provoquer ainsi une décompensation psychotique. Avec la mise en place d'un traitement pharmacologique, les symptômes positifs diminuent significativement. Par conséquent, les symptômes négatifs deviennent prédominants et peuvent être persistants, primaires ou secondaires. Lorsqu'il y a une rechute, les symptômes négatifs sont masqués par les symptômes positifs qui deviennent prédominants (cf. Figure 2).

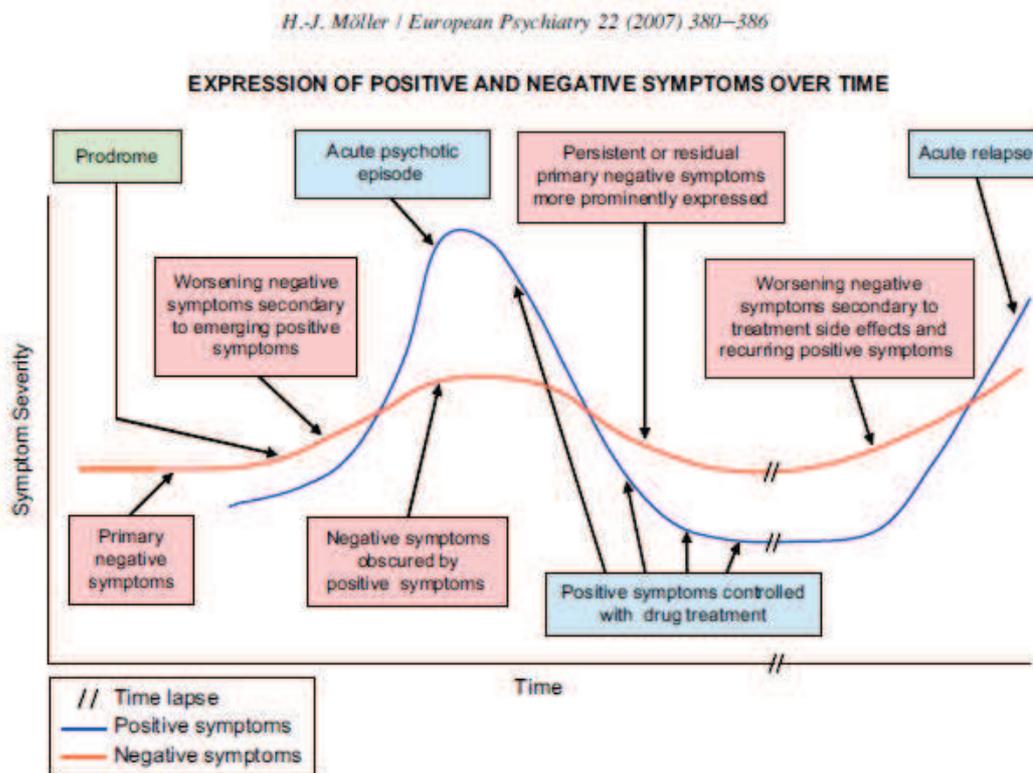


Figure 2 - Expression des symptômes négatifs et des symptômes positifs au cours de l'évolution de la maladie (selon Möller, 2007)

5. Evaluation des symptômes négatifs

Actuellement, il existe différents outils permettant d'évaluer les symptômes négatifs dans la schizophrénie : la Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS ; Andreasen, 1989), la

Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS ; Kay, Fiszbein & Opler, 1987), la Negative Symptom Assessment 16-item scale (NSA-16 ; Alphas, Summerfelt, Lann & Muller, 1989), la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS ; Overall & Gorham, 1962), la Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAIN ; Kring, Gur, Blanchard, Horan & Reise, 2013), la Brief Negative Symptom Scale (BNSS ; Kirkpatrick et al., 2011), et le Schedule for the Deficit Syndrome (SDS ; Kirkpatrick et al., 1989). Or aucune de ces échelles ne permet de faire la distinction entre les symptômes négatifs primaires et secondaires. Les outils d'évaluation mesurent uniquement les comportements directement observables et non les causes qui induisent ces comportements. Pourtant, connaître la cause d'un symptôme négatif permettrait une prise en charge plus adaptée et ciblée. Par ailleurs, malgré le fait que les mêmes symptômes sont retrouvés dans ces différentes échelles d'évaluation, il existe des divergences. En effet, chaque outil évalue un nombre de symptômes négatifs différents avec également un nombre d'items différents pour chacun d'entre eux ainsi qu'une définition différente du même symptôme (cf. Annexe B).

6. Prise en charge des symptômes négatifs

6.1. Traitements pharmacologiques

Actuellement, les études portant sur l'efficacité des neuroleptiques sur les symptômes négatifs de patients atteints de schizophrénie présentent des résultats divergents. A travers leur méta-analyse, Leucht et al. (1995) ont montré que les antipsychotiques atypiques (amisulpride, clozapine, olanzapine, rispéridone) auraient peu d'efficacité sur les symptômes négatifs mais seraient plus efficaces que les antipsychotiques typiques sur la symptomatologie positive et les signes extrapyramidaux. Selon les auteurs, la clozapine serait le neuroleptique le plus efficace sur les symptômes négatifs. Ce résultat est infirmé par Buchanan (2007) qui ne retrouve aucun effet positif de la clozapine et de l'olanzapine sur les symptômes négatifs. Toutefois, il se doit de rappeler qu'il

existe un effet iatrogène des neuroleptiques sur l'apathie (Ollat & Bottéro, 2000). Par ailleurs, cette prise en charge pharmacologique concerne les symptômes négatifs dans leur globalité.

6.2. Prises en charge non médicamenteuses

Comme nous venons de le voir, les symptômes négatifs sont souvent résistants aux traitements médicamenteux. Par conséquent, différentes prises en charge non médicamenteuses des symptômes négatifs dans leur globalité et dans la schizophrénie ont vu le jour.

A travers une méta-analyse, Freitas, Fregni et Pascual-Leone (2009) se sont intéressés à la stimulation magnétique transcranienne répétée (rTMS) à haute fréquence appliquée au cortex préfrontal dorsolatéral gauche dans la schizophrénie réfractaire. Une réduction significative allant de faible à modérée des symptômes négatifs dans des essais non contrôlés a été retrouvée mais cet effet disparaît lors des essais contrôlés. Lors d'une étude contrôlée, Jin et al. (2006) ont mis en évidence des résultats bénéfiques significatifs sur les symptômes négatifs lorsqu'une stimulation frontale alpha est appliquée. Bor et al. (2009) ont montré qu'il existe une baisse significative du score à la SANS (donc diminution des symptômes négatifs) suite à la stimulation téta burst et que les effets post-stimulation sont prolongés. Cependant, il n'existe pas encore assez de données consistantes montrant l'efficacité de la rTMS sur la réduction des symptômes négatifs dans la schizophrénie. La question de son efficacité dans le temps demeure peu explorée jusqu'ici.

Concernant les thérapies psychosociales, Dobson, McDougall, Busheikin et Aldous (1995) ont montré que l'entraînement aux habiletés sociales est efficace sur les symptômes négatifs de la schizophrénie mais ceci sur une très courte durée (durée inférieure à trois mois). Les thérapies cognitivo-comportementale (TCC) ont également fait l'objet d'études dans les symptômes négatifs dans la schizophrénie. A travers une étude de cas, Cather (2009) a mis en évidence une diminution des symptômes négatifs de sévère à légère (objectivés par les scores à la SANS) grâce à une prise en charge en TCC sur une durée d'un an. L'auteur s'est intéressée aux comportements dirigés vers un

but (activités de loisirs et en vie quotidienne), ce qui a permis une amélioration significative de l'auto-efficacité du patient, de ses capacités à éprouver du plaisir ainsi qu'une meilleure perception de ses ressources personnelles. Des résultats comparables ont été mis en évidence par Grant, Huh, Perivoliotis, Stolar & Beck, (2012). Les auteurs ont noté une amélioration du fonctionnement global des patients après une prise en charge en thérapie cognitive sur une durée de 18 mois.

Cependant, même si ces études ont montré une amélioration des symptômes négatifs, la littérature actuelle impressionne par son aspect lacunaire, car il n'existe pas de données concernant le maintien dans le temps de ces résultats. La portée de ces résultats restent donc limitée et par conséquent peu généralisable.

C. Chapitre 3 : Apathie et Schizophrénie

L'apathie est un symptôme transnosographique retrouvé dans un ensemble de pathologies. Sa prévalence est estimée à 55 % dans la maladie d'Alzheimer, 27 % dans la maladie de Parkinson et 94 % dans un épisode dépressif majeur (Mulin et al., 2011). Par ailleurs, c'est également un symptôme négatif particulièrement prédominant et fréquent (51 %) dans la schizophrénie (Faerden et al., 2010). En effet, l'apathie a été reconnue comme étant un élément central de la symptomatologie négative (Brown & Pluck, 2000). Elle fait donc partie du vocabulaire clinique avec cependant une confusion dans sa définition et un amalgame avec différents termes cliniques (avolition, apragmatisme, athymhormie, etc.). Pour ces diverses raisons, nous avons choisi de nous y intéresser d'autant que des modélisations récentes proposent de considérer l'apathie comme un état psychopathologique complexe et multidimensionnel résultant tant de lésions organiques que de facteurs environnementaux (tel que le manque de stimulation par l'environnement), rarement pris en compte dans son évaluation et ce, particulièrement dans la schizophrénie.

Partie I : Généralité sur l'apathie

1. Historique de l'apathie

L'apathie ou « *apatheia* » vient du mot grec « *páthos* » qui signifie « émotion ou passion » et du « *a* » privatif (absence de ou privation de). Elle est donc caractérisée par le fait d'être sous l'emprise d'une force qui est hors de contrôle de la volonté et de la passion (Gobry, 2000).

Au fil du temps, la signification du terme d'apathie a évolué (Robert et al., 2009).

Initialement, l'apathie avait une connotation positive et philosophique. En effet, elle faisait référence à « l'anéantissement des passions » et à « l'ataraxie » ce qui, selon les stoïciens de la Grèce antique (Philon d'Alexandrie, Epictète ou encore Plotin), permettait un bon contrôle de soi.

Par la suite, l'apathie a eu, de manière implicite, une signification plus ou moins pathologique car elle a été définie comme un trait de personnalité plus ou moins marqué. Elle se définissait comme une « diminution ou une absence de volonté et d'énergie ; une difficulté ou une incapacité à s'intéresser, à se sentir concerné ou à être ému » (Ollat & Bottéro, 2000). En 1911, Bleuler définit l'apathie dans la schizophrénie comme « une indifférence à tous - aux amis et aux relations, à la vocation ou au plaisir, aux devoirs ou aux droits, à la chance ou à la malchance ». Kraepelin, quand à lui, désigne en 1919, ces mêmes signes cliniques sous le terme d'avolition et non d'apathie. Il décrit ses patients comme ayant « perdu toute autonomie et envie pour le travail et l'action ; ils restent inoccupés, s'inquiètent très facilement, ne se rendent plus à leur travail, négligent leurs obligations les plus urgentes, bien qu'ils restent sûrement capables de travailler raisonnablement s'ils étaient stimulés » (Kiang, Christensen, Remington & Kapur, 2003).

De nos jours, l'apathie est retrouvée dans le diagnostic de différentes pathologies (schizophrénie, maladie de Parkinson ou d'Alzheimer, etc.) et fait l'objet de nombreuses études. L'apathie fait partie du vocabulaire clinique. Deux dimensions centrales apparaissent essentielles dans cette notion : l'avolition et l'émoussement affectif. Cet état psychopathologique renvoie

donc à différents processus psychiques comme la volonté, l'énergie et la motivation. Par ailleurs, certains auteurs (Starkstein & Leentjens, 2008) considèrent que l'aboulie est une forme sévère de l'apathie. Actuellement, l'apathie reste donc difficile à différencier des autres symptômes de la schizophrénie tels que l'apragmatisme, l'avolition ou encore la dépression. En effet, il faut souligner que dans le vocabulaire clinique français, il existe un chevauchement entre les concepts d'apathie et d'apragmatisme provoquant ainsi une difficulté à les différencier dans la clinique quotidienne. Par ailleurs, dans la littérature anglo-saxonne le terme d'apathie est remplacé par celui d'avolition. En effet, dans le DSM-IV, « l'incapacité à initier et à poursuivre des activités orientées vers un but [...] empêchant ainsi le sujet de terminer de nombreux types d'activités différentes » correspond à la définition de l'avolition, alors que celle de l'apathie est absente. A noter également que dans la Classification internationale des maladies (CIM-10; World Health Organization, 1993), aucune définition de l'apathie ou de l'avolition n'est proposée.

Actuellement, la définition de l'apathie est multiple et ne fait pas consensus. Certains auteurs la définissent comme une perte de motivation tandis que d'autres la définissent comme une réduction des comportements dirigés vers un but (CDB). Cependant, une approche multidimensionnelle de l'apathie reste la plus adaptée pour définir ce concept.

Avant de nous intéresser aux modèles multidimensionnels qui décrivent l'apathie, nous allons dans un premier temps apporter un éclaircissement sur les distinctions qui existent entre l'apathie et les autres symptômes psychopathologiques (avolition, athymhormie, apragmatisme, et dépression) qui portent à confusion.

2. Apathie et autres symptômes psychopathologiques

2.1. Apathie et Avolition

L'amalgame qui existe entre apathie et avolition vient de la littérature anglo-saxonne. En effet, différents auteurs anglo-saxons (Foussias & Remington, 2010 ; Messinger et al., 2011 ; Trémeau

et al., 2012) utilisent le terme d'avolition pour faire référence à l'apathie. De ce fait, depuis quelques années, nous assistons à une simplification à l'extrême de l'apathie dans la schizophrénie pour devenir synonyme d'avolition alors que de nombreuses études en neurologie ont pu mettre en évidence son caractère multidimensionnel que ce soit dans les pathologies neurologiques acquises ou neurodégénératives. L'avolition (terme anglais) se manifeste par une perte des comportements spontanés et auto-initiés en vie quotidienne avec cependant une réactivité motrice aux stimulations externes qui peut encore être préservée (Kraepelin, 1990). Elle fait donc exclusivement référence au comportement directement observable. L'apathie, quant à elle, regroupe à la fois la réduction subjective des intérêts, des désirs et des buts, et une baisse des comportements auto-initiés et intentionnels. Utiliser le terme d'apathie revient donc à faire référence aux mécanismes qui la sous-tendent. A travers ces définitions, nous pouvons donc voir qu'apathie et avolition sont bien deux symptômes négatifs distincts (cf. Tableau 3).

2.2. Apathie et Apragmatisme

L'apragmatisme est défini comme une incapacité à réaliser une action adaptée aux besoins quotidiens. Il fait donc référence uniquement à un aspect purement moteur (cf. revue Derouesné, 2004). Seule la dimension auto-activation psychique est partagée avec l'apathie. Par ailleurs, ce symptôme se distingue de l'avolition par l'absence d'altération du désir d'agir ou de planifier une action (cf. Tableau 3).

2.3. Apathie et Athymhormie

En 1922, Dide et Guitwo furent les premiers à utiliser le terme d'athymhormie afin de décrire les troubles motivationnels retrouvés dans la schizophrénie (Habib, 2004). L'athymhormie correspond à une perte de l'élan vital affectant à la fois les dimensions émotionnelle et d'auto-activation psychique (cf. revue Derouesné, 2004). L'athymhormie et l'apathie se différencient donc par la dimension cognitive (cf. Tableau 3).

Les données du Tableau 3 permettent de faire un récapitulatif de ces différents symptômes.

Tableau 3

Distinction entre apathie, avolition, apragmatisme et athymhormie

Symptômes	Altération du domaine			Définition
	Emotionnel	Cognitif	Auto-activation psychique	
Apathie	Oui Déficit dans le décodage des émotions	Oui Inertie cognitive	Oui Difficulté à activer spontanément les pensées ou actions	Réduction quantitative des comportements volontaires dirigés vers un ou plusieurs buts observables sur un plan cognitif, émotionnel, et d'auto-activation ¹
Avolition	Non	Non	Oui Difficulté à initier et maintenir un comportement intentionnel	Perte des comportements spontanés et auto-initiés avec une altération du désir d'agir ou de planifier une action ²
Apragmatisme	Non	Non	Oui Incapacité à initier un comportement adapté aux besoins quotidiens	Incapacité de réaliser une action (aspect purement moteur) mais le désir d'agir ou de planifier une action est préservé ³
Athymhormie	Oui Perte de l'affect	Non	Oui Perte de l'auto-activation psychique	Perte de l'affect et de l'élan vital, de toute initiative associée à un vide mental ^{3,4}

Note. ¹ Lévy & Dubois (2006) ; ² Messinger et al. (2011) ; ³ Derouesné (2004) ; ⁴ Habib (2004)

A noter qu'en l'état, il est important de souligner que les définitions proposées actuellement de l'apathie ou des autres symptômes cités ci-dessus ne prennent ni en compte l'environnement du patient, ni l'origine réelle de la réduction de comportements si cette dernière n'est pas due à une perturbation cérébrale.

2.4. Apathie et dépression

La distinction entre apathie et dépression est au centre de nombreux débats car elles peuvent souvent coexister avec un certain recouvrement sémiologique. Cependant, il existe une double

dissociation entre ces deux syndromes. Il faut souligner que les études mentionnant la dépression et l'apathie dans la schizophrénie sont très rares d'où le fait que nous nous sommes appuyés sur des travaux ayant eu lieu auprès d'une population souffrant de la maladie de Parkinson ou de pathologies neurodégénératives. Des auteurs (Evensen et al., 2012) ont montré que même après avoir contrôlé la dépression, l'apathie persiste chez des patients atteints de schizophrénie, ce qui peut suggérer qu'apathie et dépression peuvent se distinguer. De même, Kiang et al. (2003) ainsi que Konstantakopoulos et al. (2011) ont souligné le fait qu'apathie et dépression sont deux syndromes distincts chez des patients chroniques. De plus, Llerena, Park, Couture et Blanchard (2012) ont montré que l'apathie mesurée par l'échelle Motivation and Pleasure Scale-Self-Report n'était pas corrélée à la dépression. Sockeel et al. (2006) ont mis en évidence que des patients atteints de la maladie de Parkinson pouvaient être non apathiques et dépressifs (faible score à la Lille Apathy Rating Scale-LARS (Sockeel et al., 2006) et score élevé à la Montgomery and Asberg Depression Rating Scale-MARDS (Montgomery & Asberg, 1979) et inversement. Toutefois, les travaux de Marin, Firinciogullari et Biedrzycki (1993), menés chez des patients atteints de pathologies neurodégénératives, ont permis de distinguer clairement l'apathie, en tant que trouble primaire de la motivation, de la dépression comme trouble de l'humeur associant douleur morale et symptômes somatiques. Ainsi, autant les patients apathiques sont indifférents, autant les patients déprimés présentent une réelle souffrance morale. Autant les patients apathiques présentent une réponse émotionnelle diminuée pour des affects aussi bien positifs que négatifs, autant les patients déprimés demeurent particulièrement sensibles aux affects négatifs tout en ayant perdu la recherche du plaisir (anhédonie). Autant il existe des biais négatifs dans la dépression (ruminant, auto-accusation, etc.), autant ils ne sont pas retrouvés dans l'apathie (absence de préoccupation de soi, diminution de l'importance accordée à soi, etc.). Le syndrome d'apathie serait donc bien distinct de la dépression et la présence de l'un ne prédit pas la présence de l'autre.

Les données du Tableau 4 permettent de les distinguer plus finement.

Tableau 4

Manifestations cliniques communes et spécifiques de l'apathie et de la dépression (selon Boyle & Malloy, 2004 ; Landes, Sperry, Strauss & Geldmacher, 2001)

Symptômes propres à l'apathie	Symptômes communs à l'apathie et à la dépression	Symptômes propres à la dépression
Absence de motivation	Perte d'intérêt	Tristesse
Manque d'initiative	Ralentissement psychomoteur	Idées suicidaires
Réduction des réponses émotionnelles	Fatigue, perte d'énergie	Dévalorisation
Indifférence	Hypersomnie	Sentiment de culpabilité
Retrait social	Manque de perspicacité	Pessimisme, idées noires
Absence de persévérance	Perte d'espoir	Perte d'appétit

Par ailleurs, Levy & Dubois (2006) mentionnent que l'apathie n'est pas un critère de la dépression mais peut être une expression clinique (un symptôme) de l'état dépressif. Le syndrome dépressif est donc à dissocier du symptôme apathique. La confusion apathie/dépression pourrait s'expliquer par des chevauchements symptomatiques amalgamés lors de leur évaluation dans certaines échelles de dépression (items portant sur des symptômes communs aux deux syndromes et considérant l'apathie comme une simple manifestation de la dépression). En effet, Sockeel et al. (2006) ont montré une corrélation entre la sous-échelle apathie dysphorique de la MARDS et l'échelle d'apathie la LARS.

3. Définition de l'apathie selon une approche multidimensionnelle : les modèles de l'apathie

Après avoir apporté un éclaircissement sur les différents symptômes qui induisent une confusion avec l'apathie, nous pouvons maintenant nous intéresser à une définition plus en détail de ce concept selon une approche multidimensionnelle.

3.1. Le modèle de Marin

Marin (1991) fut le premier à opérationnaliser le concept d'apathie selon une approche multidimensionnelle et à faire la distinction entre le symptôme et le syndrome d'apathie. Il la définit comme une perte ou une diminution primitive de la motivation. Pour Marin, la motivation fait référence à des processus qui donnent la possibilité de diriger le CDB en prenant en compte le vécu de l'individu, sa situation actuelle et le résultat attendu. Selon cet auteur, lorsque l'apathie est due à un trouble cognitif, ou à une détresse émotionnelle, ou encore à un déficit du niveau de conscience alors il s'agit d'un symptôme. Le syndrome d'apathie inclut quand à lui ces trois types de symptômes. Marin définit ainsi l'apathie comme un syndrome clinique caractérisé par une réduction des comportements intentionnels liée à un défaut de motivation qui se manifeste par trois signes cliniques. Le premier (symptôme comportemental) se réfère à une réduction des CDB qui se manifeste entre autres par un retrait social, une diminution de l'effort et de la productivité. Le second (symptôme cognitif) définit une réduction des cognitions associées aux CDB telles que le manque d'intérêt pour apprendre de nouvelles choses ou l'absence de préoccupations pour soi-même. Enfin, le troisième signe clinique (symptôme émotionnel) caractérise une réduction des aspects émotionnels du comportement intentionnel tels qu'une indifférence affective et une absence de réactivité émotionnelle aux évènements positifs et négatifs.

Deux conséquences fondamentales ressortent de cette définition :

✚ L'apathie a une dimension syndromique car son diagnostic nécessite à la fois un trouble dans les comportements finalisés mais également une altération des processus cognitifs et émotionnels qui les sous-tendent. Concernant Marin (1991), trois dimensions étroitement liées interviendraient dans l'apathie : un déficit conatif ou volitionnel (diminution des aptitudes d'action et d'initiative) ; une altération des fonctions cognitives associées ; et une diminution de la réactivité émotionnelle (cf. Tableau 5).

✚ Par ailleurs, si l'individu est atteint d'un syndrome démentiel, d'un trouble de la vigilance (e.g., syndrome confusionnel) ou d'une détresse émotionnelle (e.g., dépression, stress intense), l'apathie n'est plus considérée comme un syndrome mais comme un signe clinique parmi d'autres.

Tableau 5

Critères diagnostiques du syndrome d'apathie (Marin, 1991)

A. Défaut de motivation, par rapport au fonctionnement antérieur du patient ou par rapport au fonctionnement attendu pour son âge et son niveau culturel, se manifestant par les trois symptômes suivants :

1. Réduction des comportements dirigés vers un but, se manifestant par :

- manque de productivité
- absence d'effort
- réduction du temps passé à des activités auxquelles le sujet s'intéressait auparavant
- absence d'initiatives, de persévérance
- compliance comportementale ou dépendance envers les autres pour organiser l'activité
- retrait social

2. Réduction des processus cognitifs associés aux comportements dirigés vers un but, se manifestant par :

- perte des intérêts ; absence d'intérêt pour apprendre de nouvelles choses, faire de nouvelles expériences
- absence de préoccupations quant à ses problèmes (personnels, fonctionnels, médicaux)
- diminution de l'importance ou de la valeur attribuée à la socialisation, aux loisirs, à la productivité, à l'initiative, à la persévérance, à la curiosité

3. Réduction des processus émotionnels associés aux comportements dirigés vers un but, se manifestant par :

- indifférence affective
- absence de réactions émotionnelles aux événements positifs et négatifs.

B. Le défaut de motivation **ne peut être attribué** à une détérioration intellectuelle, une détresse émotionnelle ou à un trouble de la vigilance.

3.2. Le modèle de Stuss et collaborateurs

Stuss, Van Reekum et Murphy (2000) définissent l'apathie comme étant un trouble de l'initiative marqué par un manque d'action auto-initiée ce qui peut perturber la sphère émotionnelle, comportementale ou cognitive. Les auteurs remettent en cause la notion « d'entité homogène » de l'apathie et rejettent la définition de perte de motivation. En effet, ils expliquent que la motivation est un état interne qui n'est pas mesurable directement. Lorsqu'un patient est apathique, ce qui est observable et par conséquent mesurable, c'est la réduction de CDB. Dire que l'apathie est une perte de motivation revient à faire une inférence. Or, comme nous le verrons par la suite d'autres facteurs, outre la motivation, peuvent expliquer un comportement apathique. Par ailleurs, selon Stuss et al. (2000), il n'existe pas un syndrome unique d'apathie mais trois formes d'apathie (cognitive, émotionnelle, comportementale) qui dépendent des substrats neuronaux (les circuits préfrontal dorsolatéral, préfrontal latéral orbitofrontal et cingulaire antérieur) et processus altérés (cognitifs, émotionnels, comportementaux). Les auteurs ajoutent également une quatrième forme d'apathie qui est plus abstraite : l'apathie sociale. Le patient qui présente une conscience sociale et une conscience de soi déficitaires aura par conséquent une altération des capacités métacognitives. Ces déficits sont engendrés par des lésions des structures frontales antérieures.

3.3. Le modèle de Lévy et Dubois

Dans la continuité de Stuss et al. (2000), Lévy & Dubois (2006) ne considèrent plus l'apathie comme un manque de motivation (définition peu précise amenant des difficultés à l'évaluer) mais comme une réduction observable des comportements volontaires et dirigés vers un ou plusieurs buts ayant une origine soit cognitive, soit émotionnelle, soit d'auto-activation. En effet, dire que l'apathie est un manque de motivation revient à faire une inférence de cette baisse de comportements qui peut être due soit à une perte réelle de motivation soit à une autre cause limitant le comportement (manque de stimulation environnementale, déficience, etc.) (Lévy, 2012). Selon les auteurs, il

n'existerait pas un syndrome d'apathie mais trois (émotionnel, cognitif, et d'auto-activation) associés à des lésions et/ou anomalies fonctionnelles spécifiques touchant les différents circuits fronto-sous-corticaux. De plus, une altération des neurotransmetteurs de la dopamine et de l'acétylcholine joue un rôle dans l'apparition de l'apathie (Robert et al., 2005).

L'apathie émotionnelle serait engendrée par une altération du cortex préfrontal orbito-médian qui est connecté au système limbique ainsi qu'aux ganglions de la base (amygdale, aire tegmentale ventrale, striatum ventral et pallidum ventral). Cette région cérébrale est impliquée dans l'attribution de la valence émotionnelle des actions et favorise également les processus de prise de décision (Bechara, Damasio, Damasio & Lee, 1999). Par conséquent, l'apathie émotionnelle se manifestera, entre autres, par un émoussement affectif. Le patient aura une réaction émotionnelle moindre face à un stimulus environnemental, une réduction de la sensibilité à la récompense ainsi que des difficultés à évaluer les conséquences de ses actions/choix ce qui induit une diminution des comportements dirigés vers un but. Le patient présentera une diminution de la volonté à effectuer des activités et/ou à les maintenir pour atteindre un but. De plus, il sera dans l'incapacité à décoder, dans un contexte, la valence émotionnelle et affective des stimuli sociaux, et il présentera un défaut d'anticipation des conséquences d'une action.

Le cortex préfrontal latéral ainsi que le noyau caudé joue un rôle dans le fonctionnement exécutif qui permet la réalisation d'un comportement dirigé vers un but. Un déficit de cette région induit un défaut de planification, de flexibilité mentale, de mise à jour, d'inhibition ainsi qu'une difficulté à finaliser un comportement. Le patient aura également des difficultés mnésiques (épisode ou prospective) ainsi qu'une altération de la capacité à réaliser plusieurs tâches simultanément. Une altération de cette région va induire un trouble des fonctions exécutives et donc une *apathie cognitive* qui ne se manifeste par une inertie cognitive.

L'apathie d'auto-activation est associée à des lésions du cortex cingulaire antérieur qui est en lien avec le striatum ventral et le pallidum interne. Selon les auteurs (Craig et al., 1996 ; Benoit et

al., 2002 ; Migneco et al., 2001), elle résulterait d'une hypoperfusion et d'un hypométabolisme du cortex cingulaire antérieur ainsi que des structures cortico-sous-corticales qui y sont associées. Cette forme d'apathie se manifeste par un déficit d'auto-activation (sélectionner, initier et maintenir un comportement) et par conséquent par une perturbation des comportements finalisés. Elle se traduirait par une difficulté à activer de manière spontanée les pensées ou les actions. Par conséquent, le patient n'aura aucune activité pendant la journée car il ne fera preuve d'aucune initiation tant au niveau de l'action que de la pensée. A noter toutefois, qu'en présence de stimulation extérieure cette forme d'apathie peut s'estomper (Laplane & Dubois, 2001).

3.4. Critères diagnostiques de l'apathie selon Robert et collaborateurs

Dans leur conceptualisation de l'apathie, Robert et al. (2009) ont proposé une nouvelle définition de cette notion en s'appuyant plus particulièrement sur les travaux réalisés par Starkstein, Petracca, Chemerinski et Kremer (2001). Les auteurs définissent l'apathie comme un syndrome engendrant un trouble de la motivation et de l'intérêt associé à une dimension motrice (initier et maintenir un mouvement) et comportementale (en relation avec l'interaction sociale). Leur définition de l'apathie comprend également une notion de durée, de nombre de symptômes requis, de déficits fonctionnels ainsi que de diagnostic différentiel.

Robert et al. (2009) sont les premiers à avoir établi des critères diagnostiques de l'apathie dans la maladie d'Alzheimer qui font consensus et sont approuvés par les différentes associations scientifiques (l'Association Française de Psychiatrie Biologique (AFPB), l'Association Européenne de Psychiatrie (EPA), et le Consortium Européen de la Maladie d'Alzheimer). Afin d'établir le diagnostic d'apathie, les quatre critères ci-dessous (A, B, C, D) doivent être répertoriés (cf. Tableau 6). A noter que l'apathie peut être observée et mesurée par le manque de réponse de la part du patient face aux stimuli (qu'ils soient internes ou externes).

Tableau 6

Critères diagnostiques consensuels de l'apathie (Robert et al., 2009)

Critère A : Diminution ou perte de la motivation

Critère B : Présence **durable** d'au moins un symptôme dans au moins deux des trois dimensions suivantes, depuis **au moins quatre semaines** :

B1) Réduction ou perte des comportements dirigés vers un but que ce soit dans l'initiation ou le maintien d'un comportement :

- réduction dans les comportements auto-initiés,
- réduction des comportements en réponse aux stimuli de l'environnement.

B2) Réduction ou absence d'activités cognitives finalisées :

- absence de spontanéité ou de curiosité pour les événements nouveaux ou habituels,
- absence de réactivité aux sollicitations de l'environnement.

B3) Réduction ou perte au niveau des affects (émoussement affectif) :

- absence de ressenti émotionnel,
- absence de réactivité émotionnelle aux événements positifs ou négatifs de l'environnement.

Critère C : L'altération de la motivation ainsi que celle des trois dimensions impliquées engendrent des **déficits fonctionnels** au niveau des sphères personnelle, sociale et occupationnelle.

Critère D : Critères spécifiques d'exclusion : les déficits ne doivent pas être engendrés par une réduction du niveau de conscience ou par des effets directs d'une substance, ni s'expliquer par un handicap moteur et sensoriel (e.g., surdité ou cécité).

3.5. Récapitulatif des différents modèles et définition de l'apathie

Suite aux travaux de Marin, Biedrzycki et Firinciogullari (1991), différents modèles et définitions de l'apathie ont vu le jour (d'où un résumé qui s'appuie sur l'article de Robert et al., 2009). Le tableau 7 est un récapitulatif des différentes conceptions de l'apathie. A noter cependant qu'aucun de ces modèles n'a été proposé pour la schizophrénie. En effet, les modèles de l'apathie ont été développés pour la maladie de Parkinson ou encore les maladies neuro-dégénératives.

En 1991, Marin et al. définissent l'apathie comme un trouble de la motivation avec une altération de trois dimensions (cognitive, sensori-motrice et affective). Suite à leurs travaux, les auteurs ont développé l'Apathy Evaluation Scale (AES).

En 1994, Cumming et al. considèrent que l'apathie est un trouble de la motivation ou d'intérêt qui engendre un manque d'initiation, d'enthousiasme et une absence d'émotions. Ces auteurs ont quant à eux développé le Neuropsychiatric Inventory (NPI).

Stuss et al. (2000) expliquent que l'apathie est une absence de réactivité aux stimuli marquée par un manque d'action auto-initiée et qui peut altérer la sphère émotionnelle, comportementale ou cognitive.

En s'appuyant sur les travaux de Marin (1990), Starkstein et al. (2001) ont établi des critères diagnostiques de l'apathie. Selon les auteurs, les principales caractéristiques de l'apathie sont la réduction de la motivation, de l'initiative et de l'intérêt ainsi que la présence d'un émoussement affectif.

Selon Robert et al. (2002), l'apathie fait référence à un trouble de la motivation associé à un émoussement affectif, un manque d'initiative et d'intérêt. Leur modèle a permis la construction d'un nouvel outil d'évaluation de l'apathie nommé l'Apathy Inventory (AI).

Pour Sockeel et al. (2006), l'apathie correspond à un trouble de la curiosité intellectuelle, une altération dans l'initiation d'action, un déficit émotionnel et un trouble dans la prise de conscience de soi-même. Ces auteurs ont mis en place la Lille Apathy Rating Scale (LARS).

Dans la même année, Levy et Dubois (2006) expliquent que l'apathie est une réduction observable des comportements volontaires et dirigés vers un ou plusieurs buts où trois dimensions (affective, cognitive et auto-activation) sont altérées.

Pour finir, en 2008, Starkstein et Leentjens caractérisent l'apathie comme un trouble de la motivation avec une diminution des comportements finalisés et de l'activité cognitive. Ils ont révisé les critères diagnostiques de l'apathie en s'appuyant sur les travaux de Marin

(1990) et Starkstein et al. (2001) ajoutant la notion de durée, de nombre de symptômes requis, de conséquences fonctionnelles ainsi que de diagnostic différentiel.

Tableau 7

Récapitulatif des différentes définitions et modèles de l'apathie

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Définition de l'apathie selon ces différents auteurs									
Trouble de la motivation	X	X		X	X			X	X
Trouble de la motivation ou de l'intérêt		X							
Trouble de l'initiative	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Trouble de la curiosité intellectuelle						X			
Réduction observable des comportements volontaires et dirigés vers un ou plusieurs buts								X	
Dimensions altérées dans l'apathie									
Dimension Emotionnelle ^a	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dimension Comportementale ^b	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dimension cognitive ^c	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Note. 1 : Marin et al. (1991) ; 2 : Cumming et al. (1994) ; 3 : Stuss et al. (2000) ; 4 : Starkstein et al. (2001) ; 5 : Robert et al. (2002) ; 6 : Sockeel et al. (2006) ; 7 : Levy et Dubois (2006) ; 8 : Starkstein et Leentjens (2008) ; 9 : Robert et al. (2009) ; a : émoussement affectif, absence de ressenti émotionnel, absence de réactivité émotionnelle aux événements positifs ou négatifs de l'environnement, indifférence affective ; b : réduction dans les comportements auto-initiés, réduction des comportements en réponse aux stimuli de l'environnement, réduction du temps passé à des activités auxquelles le sujet s'intéressait auparavant, manque de productivité, absence d'effort, d'initiatives, de persévérance, compliance comportementale ou dépendance envers les autres pour organiser l'activité, retrait social ; c : absence de spontanéité ou de curiosité pour les événements nouveaux ou habituels, absence de réactivité aux sollicitations de l'environnement, perte des intérêts ; absence d'intérêt pour apprendre de nouvelles choses, faire de nouvelles expériences, absence de préoccupations quant à ses problèmes (personnels, fonctionnels, médicaux), diminution de l'importance ou de la valeur attribuée à la socialisation, aux loisirs, à la productivité, à l'initiative, à la persévérance, à la curiosité.

Suite à ce bref récapitulatif, il est intéressant de noter qu'il n'existe pas de consensus concernant la définition de l'apathie. Toutefois, ces différents modèles s'accordent à dire qu'il existe une réduction des CDB dans trois domaines différents (cognitif, émotionnel, comportemental / auto-activation psychique) dans l'apathie, même si certains considèrent qu'elle est secondaire à la perte de motivation. Il est donc nécessaire de définir ce qu'est un CDB.

4. Définition du comportement dirigé vers un but

Afin de comprendre le CDB, nous nous sommes appuyés sur le modèle neuro-cognitif et neuro-philosophique du CDB proposé par Brown & Pluck (2000) (cf. Figure 3). Les auteurs intègrent à leur modèle les processus motivationnels, émotionnels, cognitifs et moteurs, nécessaires à la réalisation d'un CBD. Ce modèle permet de faire la différence entre le CDB et un simple mouvement.

Le CDB est défini comme étant un ensemble de processus interagissant les uns avec les autres au sein duquel un état interne est traduit, à travers l'action, en la réalisation d'un but (Schultz et al., 1993). Le but peut être soit immédiat soit à long terme et fait référence soit à un objet physique soit à un objet abstrait. La notion de « dirigé » se rapporte au fait que l'action est médiatisée par la connaissance de la contingence entre l'action et son résultat (Dickinson & Balleine, 1994).

Selon le modèle de Brown & Pluck (2000), dans un premier temps, le comportement est activé par un déterminant interne ou une intention (1) qui peut être conscient (comme un souhait, un désir, ou une envie), ou inconscient et découlé ainsi d'un état ou d'un changement automatique en réponse à l'environnement. Ces états internes ont des propriétés motivationnelles (2) innées (renforceurs primaires) ou acquises à travers l'expérience. Les déterminants motivationnels modifient la probabilité d'un comportement particulier à être maintenu et lui donnent sa valence émotionnelle (3). Afin qu'un comportement soit qualifié de CDB, l'individu doit avoir une représentation interne du but (4) ainsi que des connaissances de la relation causale (conscientes ou inconscientes) (5) entre une action particulière en cours et sa conséquence. L'individu va mettre en place une séquence d'actions appropriées intentionnelles afin de réaliser son objectif (6). A noter que l'intention d'agir peut avoir lieu en l'absence d'une intention préalable lorsque le CDB est directement lié à un événement extérieur ou apparaît au cours d'une tâche répétitive ou habituelle (7). Dans certains cas, l'individu aura besoin d'exercer un contrôle conscient (8) afin d'inhiber des réponses automatiques inappropriées au contexte ou des états internes qui pourraient interférer avec

les processus en cours. Cette étape cognitive porte le nom de « processus exécutifs ». Elle implique de la part de l'individu un contrôle et un effort conscient. L'action ou la séquence d'action doit être initiée et effectuée de manière efficace (9) avec une intensité et un effort déterminés en partie par les propriétés « motrices » de l'état motivationnel associées au but (10). Le contrôle et le maintien de l'activité sont réalisés à travers un feed-back du comparateur (11) évaluant le but atteint à celui de la représentation du but. Cette comparaison permettra l'arrêt ou la poursuite de l'action à venir (12) et pourra ainsi modifier l'action en fonction de la situation (13). Dans le cas où le but est encore lointain à atteindre, l'action pourra être maintenue par les propriétés motivationnelles de la représentation du but (14). La finalisation du but dépendra du changement de l'état motivationnel (15) ainsi que de la réponse hédonique et émotionnelle (16).

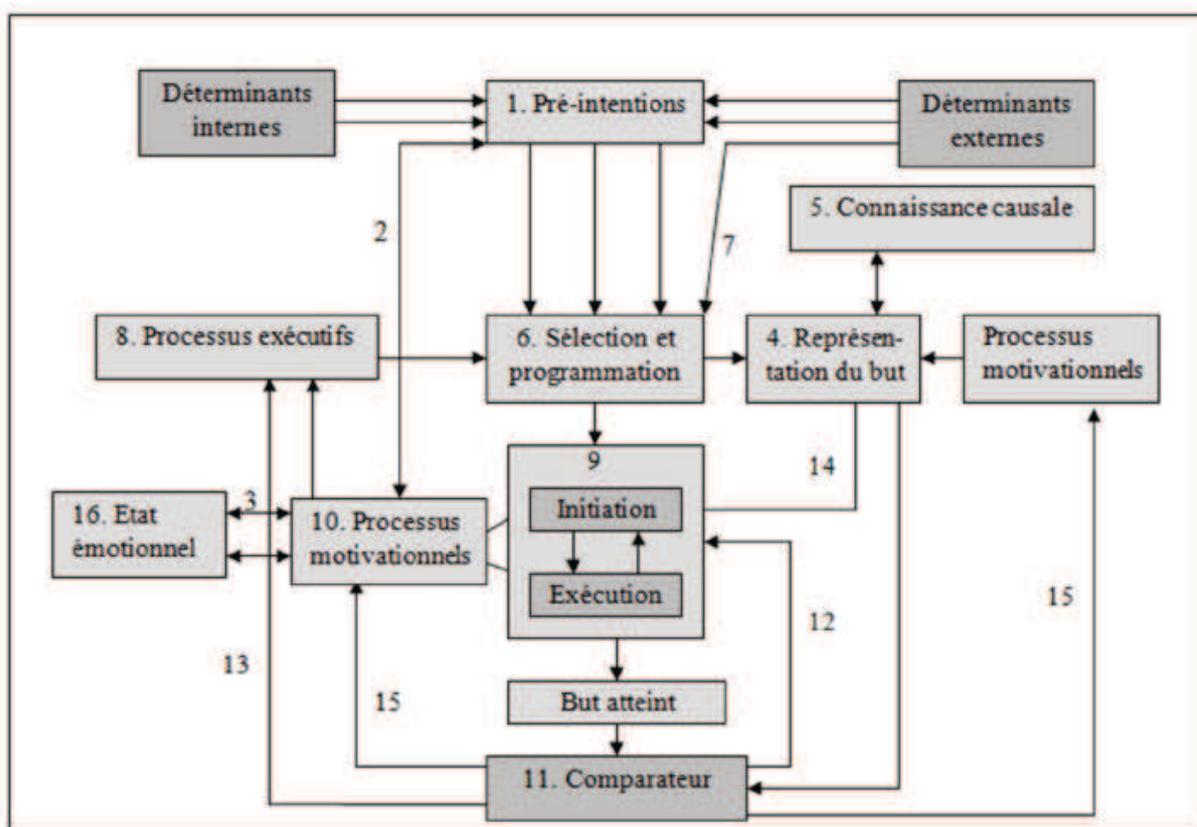


Figure 3 - Modèle neuro-cognitif et neuro-philosophique du CDB selon Brown & Pluck (2000)

A noter également que si le but est atteint et que la récompense attendue est positive alors l'individu sera fortement motivé à reproduire ce comportement. Dans le cas contraire, un nouveau comportement sera mis en place.

Les processus motivationnels jouent donc un rôle essentiel tout au long de la mise en place du CDB. Il nous paraît donc important d'apporter une définition de la motivation.

5. Définition du système motivationnel

Actuellement, il est admis dans la littérature que les comportements d'approche ou de retrait dépendent d'un système motivationnel mettant en jeu une sensibilité à la récompense ou à la punition. Un système motivationnel, qui a été largement étudié et qui a abouti à la construction d'une échelle, la Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire (SPSRQ ; Torrubia, Avila, Molto, & Caseras, 2001), est la Théorie du Renforcement de la Sensibilité (*Reinforcement Sensitivity Theory*, RST ; Gray, 1982). La motivation se définit comme étant une fonction distincte qui se situe à l'interface entre l'émotion et l'action et qui est associée aux circuits subcorticaux (ganglion basal et connexions limbiques) (Habib, 2004). Selon Gray, il existe trois systèmes motivationnels, associés chacun à un système neurobiologique indépendant, qui guident le comportement de l'individu. Le premier système est le système défensif : *Behavioural Inhibition System* (BIS, système d'inhibition comportemental). Lorsqu'il est activé en présence de stimuli aversifs, l'individu est sensible à la punition, au renforcement négatif et a un comportement d'évitement. Le deuxième système est le système appétitif : *Behavioural Activation System* (BAS, système d'activation/d'approche comportemental). Il est activé en présence de stimuli appétitifs et engendre une sensibilité à la récompense, au renforcement positif et un comportement d'approche. Enfin, le troisième système fait référence au *Flight/Flight System* (FFS). Ce dernier médiatise les réponses comportementales aversives. Dans la littérature, ce dernier système est très peu défini et a fait l'objet de peu d'études.

Partie 2 : L'apathie dans la schizophrénie

1. Evaluation de l'apathie dans la schizophrénie

Différents outils psychométriques existent pour mesurer l'apathie dans la schizophrénie. Certains sont non spécifiques, c'est-à-dire qu'ils s'intéressent à l'ensemble des symptômes négatifs, tels que la PANSS, la SANS, la BNSS, et la CAINS. Seule l'Apathy Evaluation Scale (AES ; Marin et al., 1991) est spécifique à l'apathie dans la schizophrénie et l'évalue selon une approche multidimensionnelle. Une autre échelle mesurant l'apathie de manière multidimensionnelle, la Lille Apathy Rating Scale (LARS ; Sockeel et al., 2006), mérite notre attention bien qu'elle ne soit pas validée dans la schizophrénie.

1.1. Outils d'évaluation non spécifiques à l'apathie validés dans la schizophrénie

Actuellement, il ressort dans la littérature que les symptômes négatifs, classifiés jusqu'à présent en cinq domaines (Kirkpatrick et al., 2006), peuvent être regroupés en deux facteurs : expression émotionnelle (alogie, émoussement affectif) et motivation/plaisir (avolition, anhédonie, retrait social) (Foussias & Remington, 2010 ; Kirkpatrick et al., 2006 ; Strauss et al., 2013). Par conséquent, les outils d'évaluation des symptômes négatifs (à l'exception de la PANSS où il existe des divergences) suivent ce modèle. La SANS, la PANSS, la BNSS et la CAINS sont toutes validées dans la schizophrénie. En revanche, seules la SANS et la PANSS sont validées en français. En nous intéressant à ces échelles en terme de facteurs et non de symptômes séparés les uns des autres, nous pouvons obtenir une mesure de l'apathie qui est concordante à travers ces différentes échelles grâce au facteur motivation/plaisir. A noter que concernant la PANSS, il existe des divergences dans la littérature. Certains auteurs (Kiang et al., 2003 ; Faerden et al., 2010 ; Evensen et al., 2012) considèrent que l'association de deux items (N2 « retrait affectif » et N4 « repli social passif/apathique ») permet une meilleure évaluation de l'apathie. Selon Faerden

et al. (2013) en se basant sur le modèle de Marin et al. (1991), l'apathie évaluée par la PANSS regroupe trois items (N2, N4 et G13 «trouble de la volition»). D'autres auteurs (Foussias & Remington, 2010) expliquent que les symptômes négatifs évalués par la PANSS peuvent être regroupés en deux domaines : apathie-anhédonie versus émoussement affectif-alogie. Concernant la CAINS, il s'agit d'une échelle validée depuis peu (février 2013) qui aborde les notions de plaisir anticipatoire, de plaisir éprouvé au cours de la dernière semaine et de motivation à travers le domaine social, professionnel et des loisirs. Les CDB sont évalués à travers l'effort fourni par le patient à s'engager dans une activité. Elle possède de bonnes qualités psychométriques et prend en compte les différents domaines de la vie du patient. Cependant, même si cette échelle paraît intéressante, il demeure à ce jour difficile d'anticiper le moindre jugement quant à son efficacité. Par ailleurs, il est intéressant de noter qu'il existe une version auto-questionnaire du facteur motivation/plaisir de la CAINS : la Motivation and Pleasure Scale-Self-Report version 15 items révisés (MAP-SR ; Llerena et al., 2012). Les six premiers items évaluent le plaisir consommé et le plaisir anticipatoire dans les domaines social, professionnel et les loisirs. Les trois items suivants s'intéressent aux sentiments et à la motivation en lien avec les relations familiales, sentimentales et amicales. Et les six derniers items mesurent la motivation et les efforts fournis à s'engager dans des activités. Chaque item est évalué selon une échelle de Likert à 5 points allant de 0 à 4. Plus le score est élevé, plus il est pathologique. Cette échelle présente de bonnes qualités psychométriques.

Le Tableau 8 donne un descriptif de ces échelles.

Tableau 8

Outils d'évaluation non spécifiques de l'apathie validés dans la schizophrénie

Echelles d'évaluation	Facteur Motivation/ Plaisir mesurant l'apathie	Validé en français
SANS	Sous-échelles : Apathie/avolition (2 items) et Anhédonie/retrait sociale (4 items)	Oui
PANSS	Items : Repli social passif/apathique (N4) et Retrait affectif (N2)	Oui
BNSS	Sous-échelle : Anhédonie (3 items), Avolition (2 items), Retrait social (2 items)	Non
CAINS	Sous-échelle mesurant le plaisir anticipatoire, le plaisir rétrospectif, et la motivation dans les domaines suivants : Loisirs (3 items), Social (4 items), Professionnel (2 items)	Non

1.2. Outils d'évaluation spécifiques et multidimensionnels de l'apathie

L'AES est l'échelle de référence mesurant l'apathie de façon multidimensionnelle (cognitive, comportementale, et émotionnelle) dans la schizophrénie. Elle se compose de trois versions (clinicien, patient, et entourage). Pour chaque item (18 au total), lors d'un entretien semi-structuré, le clinicien doit évaluer sur une échelle de Likert allant de 1 (pas du tout caractéristique) à 4 (tout à fait caractéristique), au cours des quatre dernières semaines, si l'item correspond ou non au patient. Elle possède de bonnes qualités psychométriques, avec cependant un défaut de standardisation tant dans sa passation que dans sa cotation. Concernant la LARS, elle intègre dans sa construction une évaluation multidimensionnelle de l'apathie et possède de bonnes qualités psychométriques. Elle se compose de 33 items répartis en neuf domaines (activités de la vie quotidienne, centres d'intérêt, prise d'initiative, intérêt pour la nouveauté, efforts volontaires, intensité des émotions, inquiétude, vie sociale, et capacité d'auto-critique). Sa nature structurée et ses items dichotomiques permettent d'avoir une passation et une cotation plus objectives. A noter que cette échelle a été uniquement validée en français dans la maladie de Parkinson. Le Tableau 9 donne un descriptif détaillé de ces deux échelles.

Tableau 9

Outils d'évaluation spécifiques et multidimensionnels de l'apathie

Echelles d'évaluation	Qualités	Limites	Validée en français et dans la SZ
AES	Bonne fidélité Bonne validité	Sa nature semi-structurée induit un défaut de standardisation lors de la passation et de la cotation. L'orientation positive ou négative de la question peut être source d'éventuelles erreurs.	Non validée en français Validée dans la SZ
LARS	Construite sur les bases conceptuelles de l'AES, les expériences cliniques des auteurs ¹ et le concept d'apathie de Stuss et al. (2000). Bonne fidélité inter-cotateurs Bonne fidélité test-retest Excellente validité concurrente Nature structurée Items dichotomiques Passation et cotation plus objectives	Validée uniquement dans la maladie de Parkinson. La dimension intensité des émotions regroupe à la fois le vécu émotionnel et l'émoussement affectif. Or, ce sont deux éléments cliniques bien distincts. Dans la SZ, il y a un émoussement affectif et un vécu émotionnel préservé ² d'où la nécessité de les distinguer dans l'évaluation de l'apathie.	Validée en français Non validée dans la SZ

Note. ¹Sockeel et al. (2006) ; ²Kring, Gard et Gard (2011) ; SZ = Schizophrénie

1.3. Les limites des outils d'évaluation actuels

Différents problèmes sont rencontrés pour évaluer de façon valide l'apathie dans la schizophrénie.

D'une part, les échelles actuelles mesurant l'apathie sont essentiellement descriptives et proposent un aspect quantitatif de la motivation. En effet, afin de décrire un comportement apathique, nous nous basons sur l'évaluation d'un comportement observable. Or, ces différentes échelles ne permettent pas de différencier l'apathie primaire de l'apathie secondaire, ni les causes externes comme l'environnement (manque de stimulation, rythme hospitalier, etc.), ni les causes internes (déficits émotionnels et/ou cognitifs, etc.) qui seraient à son origine (cf. revue Del-

Monte et al., 2013). Cependant, quand nous nous intéressons aux raisons de la réduction de ce comportement, nous nous rendons compte qu'il ne s'agit pas d'apathie. En effet, une diminution d'un comportement volontaire et dirigé vers un but peut dépendre de différents facteurs (Der Avakian & Markou, 2012) :

- ✚ la capacité à anticiper ou à prédire la récompense liée à un comportement,
- ✚ la valeur ou le coût de la récompense,
- ✚ l'énergie et l'effort nécessaires pour réaliser le comportement et obtenir la récompense,
- ✚ la capacité à intégrer l'information et à prendre une décision afin de savoir si la réalisation du comportement en vaut la peine, et
- ✚ la motivation à réaliser la tâche afin d'obtenir la récompense.

D'autre part, il n'existe pas encore d'outils autorisant une évaluation spécifique et multidimensionnelle de l'apathie dans la schizophrénie.

2. Evolution de l'apathie : de la phase prodromale, au premier épisode psychotique, à l'évolution chronique de la schizophrénie

L'apathie est un symptôme majeur présent dès la phase prodromale et ce, bien avant l'apparition du premier épisode psychotique (Yung & McGorry, 1996). Dès les premières descriptions de la schizophrénie, Bleuler et Kraepelin relataient déjà la présence d'apathie/avolition chez des patients non traités chimiquement. En 1959, Janzarik décrivait un état précoce « d'insuffisance prépsychotique » caractérisé principalement par des symptômes négatifs (perte d'intérêt et de spontanéité, avolition, persévérance réduite, baisse de la réactivité émotionnelle). De plus, il remarqua que cet état réapparaissait souvent à la résolution de l'épisode psychotique et en conclut qu'il traduisait le processus pathologique sous-jacent. Dans l'étude de Faerden et al. (2010), sur 103 patients ayant présenté un premier épisode psychotique, 51 % d'entre eux étaient apathiques à l'inclusion. Au suivi à un an, sur les 84 patients restants, 40 % d'entre eux l'étaient également.

Enfin, 30 % des patients étaient apathiques aussi bien à l'inclusion qu'au suivi à un an. Pour ces patients, l'apathie était donc persistante. De même, Evensen et al. (2012) ont publié une étude longitudinale d'une durée de 10 ans chez 301 patients ayant présenté un premier épisode psychotique. Les résultats ont montré que même 10 ans après, 30 % des patients (soit 53 patients sur 178 ayant été évalués) étaient apathiques. C'est entre le suivi à un an et à deux ans qu'un sous-groupe de patients s'est différencié des autres en présentant une apathie persistante. Récemment, Faerden et al. (2013) ont également montré, au travers une étude longitudinale d'un an, une apathie stable et persistante au cours d'une année. L'apathie peut donc se retrouver à tous les stades d'évolution de la maladie, aussi bien lors de la phase prodromale, que du premier épisode psychotique ou chez un patient chronique.

En résumé, selon certains auteurs, l'apathie dans la schizophrénie doit s'envisager comme une apathie primaire puisqu'elle est persistante et retrouvée à la fois lors de la phase prodromale, lors d'un premier épisode psychotique mais aussi chez un patient chronique. Elle est alors une caractéristique intrinsèque de la maladie et non une réaction aux autres manifestations de la maladie ou aux effets secondaires des médicaments comme le suggèrent les travaux de Bleuler et Kraepelin dont les patients n'étaient pas traités par antipsychotiques. Cependant, pour d'autres auteurs, l'apathie peut être secondaire car provoquée entre autres par les neuroleptiques (Ollat & Bottéro, 2009 ; Marin, 1990, 1991), la dépression, le manque de stimulation de l'environnement (Lévy, 2012), les troubles cognitifs ou le déficit du plaisir anticipé (Gard, Kring, Gard, Horan & Green, 2007). Néanmoins, lors d'un premier épisode psychotique, il est difficile de qualifier l'apathie de primaire ou de secondaire, de savoir si le patient présentera ultérieurement une apathie persistante ou si elle sera réactionnelle aux autres manifestations de la maladie (notamment la dépression) ou aux effets secondaires des médicaments (apathie motivationnelle). Cependant, même si nous ne connaissons pas les facteurs impliqués dans la persistance de l'apathie, la période durant laquelle la psychose n'a pas été traitée accentuerait et maintiendrait l'apathie (Malla et al., 2002).

3. Conséquences fonctionnelles de l'apathie dans la schizophrénie

L'apathie, état psychopathologique prédominant de la symptomatologie négative dans la schizophrénie, a un impact sur la qualité de vie du patient souffrant de schizophrénie. Différents auteurs (Faerden et al., 2009 ; Kiang et al., 2003 ; Konstantakopoulos et al., 2011 ; Strauss et al., 2013) ont montré que l'apathie est liée au fonctionnement général de ce dernier. Plus particulièrement, Konstantakopoulos et al. (2011) ont mis en évidence que ce symptôme négatif est associé à une altération des activités sociales, des relations personnelles et sociales ainsi qu'à une négligence. Elle se traduit par un retrait social, une diminution des actions, une anergie physique, une négligence au niveau de l'hygiène, un manque d'assiduité que ce soit au niveau des loisirs, scolaire, ou professionnel et une moindre implication dans les relations sociales (Lévy & Dubois, 2006). Evensen et al. (2012) ont montré que l'apathie demeure un facteur prédictif important de la qualité de vie du patient atteint de schizophrénie ainsi que de son fonctionnement psychosocial (Faerden et al., 2013), et cela même après avoir contrôlé la dépression. Ce résultat est également souligné par Konstantakopoulos et al. (2011) qui ajoutent qu'elle contribue à 70 % de la variance du fonctionnement général du patient (Faerden et al., 2009 ; Foussias, Mann, Zakzanis, van Reekum & Remington, 2009). Les signes cliniques de l'apathie dans la schizophrénie, c'est-à-dire un repli social passif/apathique ainsi qu'un retrait affectif (items N4 et N2 de la PANSS), sont en effet fortement et positivement corrélés à une qualité de vie moindre de ces patients. De plus, en cas d'apathie sévère un lien est retrouvé avec des problèmes d'emploi, une pauvreté des contacts sociaux et une réduction d'activités au quotidien. L'apathie d'auto-activation psychique engendre également une perte d'autonomie et des difficultés au travail (Harvey, Velligan & Bellack, 2007). Faerden et al. (2010) ont obtenu des résultats similaires en prenant en compte les limites des précédentes études (faibles échantillons, études transversales, patients chroniques). Dans une étude longitudinale (un an), 103 patients ayant présenté un premier épisode psychotique furent inclus. Les résultats montrent de fortes corrélations entre apathie et déficit du fonctionnement global à

l'inclusion et au suivi à un an. Chez les patients souffrant de schizophrénie, l'apathie induit donc des conséquences délétères sur le fonctionnement général en vie quotidienne (Evensen et al., 2012). Par ailleurs, Strauss et al. (2013) ajoutent que l'apathie impacte tant sur le fonctionnement professionnel, social et familial du patient, que sur son autonomie.

4. Prise en charge de l'apathie dans la schizophrénie

Actuellement, il n'existe pas de données dans la littérature portant spécifiquement sur l'effet positif des traitements pharmacologiques sur l'apathie dans la schizophrénie. Les données existantes portent sur la prise en charge pharmacologique des symptômes négatifs dans leur ensemble. Or, comme nous l'avons vu précédemment, les neuroleptiques ne permettent pas une réduction des symptômes négatifs. De plus, Buckel et Stahl (2007) expliquent que l'apathie est un symptôme résistant aux traitements médicamenteux. Par ailleurs, comme il a été montré précédemment, les neuroleptiques ont des effets iatrogènes sur l'apathie (Ollat & Bottéro, 2000).

Concernant la prise en charge non médicamenteuse, nous sommes confrontés aux mêmes limites que les prises en charge pharmacologiques. Elles portent également sur la symptomatologie négative dans sa globalité ce qui limite leur efficacité. A noter cependant que Grant et al. (2012) ont souligné une réduction significative des symptômes avolition/apathie après une prise en charge en thérapie cognitive sur une durée de 18 mois ainsi.

5. Les différentes dimensions de l'apathie dans la schizophrénie

5.1. Application de l'approche multidimensionnelle de l'apathie à la schizophrénie

Dans une revue récente, Del-Monte et al. (2013) expliquent que le modèle multidimensionnel de Lévy et Dubois (2006) peut s'appliquer à la schizophrénie. En effet, dans leur revue, ils expliquent que dans la schizophrénie, nous retrouvons les mêmes lésions et/ou anomalies cérébrales que celles retrouvées dans l'apathie. Gold, Waltz, Prentice, Morris, et Heerey (2008) suggèrent que l'ensemble

de la symptomatologie retrouvée dans la schizophrénie semble être due au dysfonctionnement de plusieurs structures impliquant le lobe frontal, le lobe temporal, le thalamus et les ganglions de la base. Buchsbaum et Hazlett (1998) confirment que les structures et les réseaux impliquant les régions limbiques, préfrontales, les ganglions de la base ainsi que le thalamus sont les régions qui présentent le plus d'anomalies morphologiques et de connectivité. Ces anomalies seraient fortement associées à l'ensemble des symptômes schizophréniques et notamment à l'apathie (Lévy & Dubois, 2006 ; Simon et al., 2010). De plus, un dysfonctionnement neurobiologique des circuits frontaux-médians favoriserait l'apparition du syndrome d'apathie chez les patients atteints de schizophrénie (Schmidt et al., 2008). Les atteintes neuroanatomiques décrites dans le syndrome d'apathie par Lévy et Dubois (2006) semblent donc correspondre à celles retrouvées dans la schizophrénie. Par ailleurs, différentes études (citées dans les parties suivantes) ont mis en évidence qu'il existe trois formes d'apathie (cognitive, d'auto-activation, émotionnelle) applicables à la schizophrénie qui sont induites par des dysfonctionnements cognitifs (tels que les fonctions exécutives), émotionnels (tels que l'anhédonie), et comportementaux (tels que le système motivationnel). Mulin et al. (2011) ont montré que ces critères diagnostiques pouvaient s'appliquer à la schizophrénie et que les dimensions cognitive et émotionnelle de l'apathie seraient altérées contrairement à la dimension auto-activation psychique. Dans la schizophrénie, l'apathie serait donc de forme émotionnelle et cognitive. A noter cependant que cette étude a été menée auprès d'un échantillon faible (32 patients atteints de schizophrénie).

5.2. Apathie et système motivationnel dans la schizophrénie

5.2.1. Le système motivationnel dans la schizophrénie

En complément du modèle BIS/BAS de Gray (1982), nous avons également décidé de nous intéresser au modèle intégratif du système motivationnel dans la schizophrénie de Barch et Dowd (2010). Ces auteurs allient au système de récompense-punition les notions de plaisir consommé

(« *liking* »), de plaisir anticipatoire, d'apprentissage par renforcement ainsi que de CDB. A travers leur modèle, les auteurs souhaitent expliquer comment une information appétitive va être traduite en réponse comportementale. De ce modèle, il en ressort quatre composantes principales.

La première composante fait référence à la *réponse « hedonique ou liking »*. Elle est définie comme la capacité à éprouver du plaisir en présence d'un stimulus ou d'un évènement procurant du plaisir ou une récompense (pour détails cf. chapitre 4).

La seconde composante correspond à *l'anticipation de la récompense et du plaisir (« reward prediction and wanting »)*. Cette capacité à anticiper une récompense et un plaisir va dépendre de l'apprentissage par renforcement. Si la récompense est perçue comme positive alors l'individu sera fortement motivé à mettre en place un comportement afin de l'obtenir (pour détails cf. chapitres 4 et 5). A noter que la capacité à prédire une punition ou une récompense va dépendre des associations ou représentations mentales préalablement effectuées. Par conséquent, en fonction de la nature de l'anticipation (aversive ou appétitive), l'individu mettra en place soit un comportement conscient d'approche et de recherche de la récompense soit un comportement conscient de fuite ou d'évitement (cf. revue Ressler, 2004).

La troisième composante prend en compte *l'analyse du coût et du bénéfice*. L'individu va évaluer la valeur de la récompense. Il prendra également en compte le délai avant de l'obtenir, les différentes options qu'elle offre, le caractère imprévu du stimulus ainsi que l'effort nécessaire à fournir pour l'obtenir. En fonction de ces différents critères, l'individu jugera s'il est motivé à mettre en place une réponse comportementale ou non pour acquérir la récompense.

Enfin la dernière composante correspond à la *capacité à initier et exécuter un plan d'actions dirigées vers un but* afin d'obtenir le résultat recherché. L'individu transformera les informations obtenues en représentations puis en actions si le résultat recherché est plaisant.

5.2.2. Trouble du CDB et du système motivationnel dans la schizophrénie

En 2006, Scholten, Honk, Aleman et Kahn furent les premiers à s'intéresser au modèle BIS/BAS (Gray, 1982) dans la schizophrénie. Les auteurs ont montré que les patients atteints de schizophrénie présentent une sensibilité plus importante à la punition que les contrôls, ce qui engendre un comportement d'inhibition et d'évitement. Les auteurs expliquent ce résultat par le fait que dans la schizophrénie, les émotions négatives sont ressenties à un niveau anormalement élevé tandis que les émotions positives sont ressenties à un niveau anormalement faible. Dans une étude récente, Cheng, Tang, Li, Lau et Lee (2012) ont mis en évidence une sensibilité à la récompense (BAS) altérée et une sensibilité à la punition (BIS) préservée dans la schizophrénie. Par ailleurs, différents auteurs (Heerey & Gold, 2007 ; Myin-Germeys, Delespaul & deVries, 2000 ; Oorschot et al., 2013) ont montré que les patients atteints de schizophrénie s'engagent dans moins d'activités suscitant du plaisir que les contrôles. Ils sont moins motivés à initier des activités dirigées vers un but produisant du plaisir. Ils présentent donc une réduction des comportements volontaires et dirigés vers une activité plaisante. Les auteurs cités ci-dessous apportent une explication à ces résultats.

Selon Heerey et Gold (2007) ainsi que Trémeau et al. (2010), les individus atteints de schizophrénie présentent des difficultés dans la capacité à produire un comportement motivationnel à partir d'expériences plaisantes.

Une autre explication concerne la présence d'un déficit dans la surestimation du plaisir anticipatoire, ce qui ne permet pas d'augmenter la motivation et la préparation d'une activité future. De même, un défaut de surestimation de la remémorisation d'un plaisir passé ne permet pas d'augmenter la motivation à reproduire une activité (Trémeau et al., 2010).

Selon Heerey, Robinson, McMahond & Gold (2007), les individus atteints de schizophrénie réduisent et sous-estiment le temps qui existe entre un évènement et sa récompense à long terme et ce, de manière plus importante que le font les individus tout venant. Ce résultat est généralement expliqué par des troubles d'ordre cognitif, comme l'impulsivité (Enticott, Ogloff & Bradshaw,

2008 ; Reynolds, 2006) et le trouble de la mémoire de travail (Hinson, Jameson & Whitney, 2003) retrouvés dans la schizophrénie. Par conséquent, le patient sera moins enclin à initier ou maintenir un comportement finalisé et aura donc un comportement apathique.

Zito, Greig, Wexler et Bell (2007), quant à eux, ont montré que les individus souffrant de schizophrénie ont des difficultés à maintenir un comportement dirigé vers un but dans le temps. Ce comportement est d'autant plus difficile à conserver quand ce dernier est associé à une récompense qui n'est pas reçue dans l'immédiat. Plus la récompense est perçue tardivement dans le temps et plus la personne atteinte de schizophrénie aura des difficultés dans la poursuite du comportement finalisé. Les auteurs expliquent ce résultat par le fait que les participants atteints de schizophrénie ont des difficultés à organiser et à exécuter les comportements nécessaires pour obtenir des récompenses non perçues dans l'immédiat. Selon Simon et al. (2010), l'apathie pourrait être induite par un déficit des processus d'anticipation de la récompense.

Dans cette optique, Heerey et Gold (2007) ont mis en évidence le fait qu'il existe une corrélation entre le moment d'apparition de la récompense, la capacité à générer la réponse comportementale et la mémoire de travail. En effet, plus la récompense est perçue de manière espacée et tardive dans le temps et plus cette aptitude à produire le comportement finalisé diminue. La mémoire de travail, déficitaire dans la schizophrénie, ne permet plus de traiter l'information de manière adéquate et de fournir une réponse comportementale appropriée. Par conséquent, lorsque l'information relative à la récompense disparaît, alors le comportement aussi au fur et à mesure. Ces résultats ont été également soulignés par d'autres auteurs (Heerey, Matveeva & Gold, 2011 ; Strauss, Harrow, Grossman & Rosen, 2010).

Par ailleurs, différents auteurs (Gard & Kring, 2007 ; Jackson et al., 2003 ; Larson & Davidson, 2001) ont montré qu'après disparition du stimulus émotionnel, l'individu tout venant continue à ressentir l'émotion engendrée par ce stimulus. Ils expliquent ce résultat par le fait que le système impliquant la motivation reste toujours brièvement engagé une fois que

le stimulus émotionnel a disparu : ceci sans doute pour permettre à l'individu d'avoir la réponse émotionnelle appropriée. Or, ce résultat n'est pas retrouvé chez une personne atteinte de schizophrénie. En effet, une fois que le stimulus émotionnel n'est plus présenté, le système impliquant la motivation se désengage ce qui explique la présence d'apathie chez le patient. Ce dernier n'initiera pas un comportement finalisé ou ne le maintiendra pas. Par conséquent, sa réponse émotionnelle ne sera pas forcément adaptée au contexte (Gold et al., 2008 ; Heerey & Gold, 2007) même si son vécu émotionnel est préservé (Kring et al. 2011).

5.3. Apathie et fonctionnement cognitif dans la schizophrénie

Comme proposé par la plupart des modèles multidimensionnels sur l'apathie, cet état psychopathologique pourrait résulter de déficits relatifs à un ensemble de processus cognitifs, qui semblent être confirmées dans la schizophrénie à travers les résultats de plusieurs études. En effet, Faerden et al. (2009) ont montré que l'apathie était liée à une réduction de la fluence verbale lors d'un premier épisode psychotique. Roth, Flashman, Saykin, McAllister et Vodaver (2004) ont mis en évidence un défaut de flexibilité (Messinger et al., 2011 ; Strauss et al., 2013) et un déficit en mémoire verbale chez des patients chroniques et apathiques. Quant à Konstantakopoulos et al. (2011), ils ont trouvé une corrélation entre apathie et déficit des fonctions exécutives et aucune corrélation entre apathie et altération de la mémoire verbale. Selon ces auteurs, apathie et fonctions exécutives partageraient des substrats neuronaux communs tels que les circuits fronto-subcorticaux et plus particulièrement les connexions entre le cortex préfrontal et le striatum. Par ailleurs, il est intéressant de noter qu'ils ont également montré une corrélation entre apathie et symptômes de désorganisation. Or, cette corrélation s'estompe lorsqu'ils contrôlent les scores obtenus aux tests évaluant les fonctions exécutives. Strauss et al. (2013) ajoutent également que les patients apathiques présentent un plus grand déficit de la cognition sociale.

Nous allons maintenant nous intéresser, plus en détail dans le chapitre suivant, au versant émotionnel de l'apathie dans la schizophrénie, qui est le sujet central de notre recherche.

D. Chapitre 4 : Anhédonie et Schizophrénie

Dans ce chapitre, nous allons maintenant nous intéresser plus en détail à la dimension émotionnelle de l'apathie et plus particulièrement à l'anhédonie, avant de faire le lien entre anhédonie et apathie. Nous commencerons par un historique de l'anhédonie, suivi de sa définition, avant d'aborder les notions de sentiments actuels et non-actuels, et de plaisir anticipatoire et consommé. Puis, nous présenterons une nouvelle conception de l'anhédonie à travers le modèle de Strauss et Gold (2012). Enfin, les autres parties seront consacrées à la clinique de l'anhédonie.

1. Historique de l'anhédonie

Bien avant notre ère, il y a plus de 2000 ans, les philosophes grecs, et notamment Epicure, s'étaient déjà intéressés à l'absence de plaisir chez l'individu. Par la suite, c'est au début du 19^{ème} siècle que l'anhédonie fut décrite comme un symptôme psychopathologique et ce, notamment dans la schizophrénie. En effet, en 1809, Haslam avait déjà décrit les signes caractéristiques de l'anhédonie chez son patient atteint de schizophrénie. Cependant, ce n'est qu'en 1896 que le terme d'anhédonie fut utilisé par Ribot, un psychologue français. Puis, le concept d'anhédonie fut employé pour décrire les signes généraux d'apathie ou d'indifférence. En 1956, Rado proposa une conception différente. Il expliqua que l'anhédonie se définissait comme une incapacité à ressentir du plaisir ainsi qu'une absence de comportement à poursuivre des activités gratifiantes. De plus, selon lui, l'anhédonie est une prédisposition héréditaire de la schizophrénie. En accord avec Rado, Meehl (1962) rajouta que l'anhédonie est un des éléments centraux de la schizophrénie. Selon ces auteurs, l'anhédonie est un indicateur de vulnérabilité génétique dans la schizophrénie. Et d'autres auteurs (Bleuler, 1950 ; Kraepelin, 1971) reconnaissent également ce symptôme comme

prédominant dans la symptomatologie négative de la schizophrénie (cf. revue Der-Avakian & Markou, 2012). Ce n'est qu'à la fin des années 70 et le début des années 80 que les recherches sur l'anhédonie dans la schizophrénie se sont développées grâce à la mise en place d'outils d'évaluation ayant de bonnes qualités psychométriques (cf. revue Horan, Kring & Blanchard, 2006b). Actuellement, l'anhédonie est reconnue en tant que telle comme un symptôme dans le Diagnostic and Statistical Manual IV (DSM-IV). A noter cependant que, dans le DSM-III ainsi que dans The World Health Organization International Classification Diseases 10 (ICD-10), le terme d'anhédonie n'est pas employé et remplacé par « une perte d'intérêt et de sentiments plaisants » pour la ICD-10 et de « une perte d'intérêt ou de plaisir dans les activités courantes » pour le DSM-III (cf. revue Der-Avakian & Markou, 2012).

2. Définition de l'anhédonie

L'anhédonie est un symptôme transnosographique, non spécifique à la schizophrénie et retrouvé dans différentes pathologies telles que la dépression (Dunn, Dalgleish, Lawrence, Cusack & Ogilvie, 2004) ou la maladie de Parkinson (Isella et al., 2003). C'est un symptôme négatif fréquent dans la schizophrénie. Il touche légèrement 82 % des patients souffrant de cette maladie et 58 % d'entre eux entre modérément et sévèrement (Strauss & Gold, 2012). De plus, il est résistant aux traitements (Herbener, Harrow & Hill, 2005). L'anhédonie ne corrèle ni avec les symptômes positifs ni avec les symptômes de désorganisation. En effet, l'anhédonie est relativement indépendante des ces symptômes (Horan et al., 2006b).

L'anhédonie se « manifeste par une perte d'intérêt ou de plaisir » (DSM-IV-TR, pp. 351). Elle se définit comme une incapacité à expérimenter un état émotionnel plaisant (Horan, Green, Kring & Nuechterlein, 2006a). Atravers une méta-analyse portant sur 257 recherches réalisées entre 1986 et 2007, Cohen et Minor (2010) se sont intéressés à l'expérience émotionnelle dans la schizophrénie. Les auteurs ont montré que les patients atteints de

schizophrénie ne présentent pas de déficit dans le traitement de stimuli plaisants mais ont une altération de la capacité à expérimenter des états émotionnels plaisants. Les stimuli positifs et neutres vont à la fois activer un état de plaisir et de déplaisir chez le patient.

L'anhédonie est en lien avec une altération du fonctionnement social (Cohen, Docherty, Nienow & Dinzeo, 2003). En effet, elle est associée tant à une altération du fonctionnement des relations interpersonnelles et familiales qu'aux loisirs (Ho, Nopoulos, Flaum, Arndt & Andreasen, 1998 ; Sayers et al., 1996). Un score élevé à la sous-échelle anhédonie/retrait social est corrélé à des compétences sociales moindres (Mueser, Levine, Bellack, Douglas & Brady, 1990) ainsi qu'à un pronostic à long terme défavorable (Sayers et al., 1996). Herbener et al. (2005) ont montré qu'au cours du temps (sur une durée de 20 ans), l'anhédonie physique était fortement corrélée à des conséquences fonctionnelles déficitaires dans la schizophrénie. Cependant, Meehl (1962, cf. revue Horan et al., 2006a) rajoute que l'anhédonie concernerait principalement le domaine social et interpersonnel et moins les autres sphères de la vie de l'individu.

Par ailleurs, Der-Avakian et Markou (2012) expliquent que différents processus sont nécessaires à l'expérience de plaisir : la motivation à chercher l'expérience de plaisir et la capacité à prendre des décisions appropriées. De plus, il est intéressant de souligner le fait que l'anhédonie reste actuellement un symptôme négatif confondu avec l'émoussement affectif et qui pourrait résulter d'un état émotionnel angoissant (Buck & Lysaker, 2013). Il est donc nécessaire de s'intéresser aux différents éléments mis en jeu lorsqu'il s'agit d'auto-évaluer une expérience émotionnelle plaisante afin de comprendre au mieux le concept d'anhédonie.

3. Sentiments actuels et non-actuels

3.1. Définition des sentiments actuels et non-actuels

L'auto-évaluation de l'expérience émotionnelle (présente, passée et future) peut être divisée en deux catégories : les sentiments actuels et les sentiments non-actuels (Robinson & Clore, 2002a). Les

sentiments actuels font référence au ressenti sur le moment lorsque l'individu auto-évalue son expérience émotionnelle présente et font appel à la mémoire épisodique. Les *sentiments non-actuels*, quant à eux, correspondent aux sentiments rétrospectifs, hypothétiques, traits et prospectifs et nécessitent l'utilisation de croyances et moins de la mémoire épisode. Les sentiments rétrospectifs font référence au ressenti émotionnel de plaisir éprouvé lors d'un événement passé. Le terme de sentiments hypothétiques est employé quand il est demandé à l'individu d'exprimer son ressenti dans certaines situations hypothétiques en répondant par vrai/faux. L'appel à ce type de sentiment nécessite des capacités en représentation mentale de la situation (Strauss et al., 2011a) et en mémoire de travail. Lorsque l'individu doit évaluer son ressenti de manière générale face à une émotion spécifique, alors il met en œuvre des sentiments traits. Les sentiments prospectifs, quant à eux, correspondent aux sentiments futurs et nécessitent des croyances reposant sur le plaisir. Dans ce cas, l'individu doit prédire une émotion future face à une situation future.

Divers processus sont impliqués dans ces différentes formes d'auto-évaluations émotionnelles (Ready, Robinson & Weinberger, 2006 ; Robinson & Clore, 2002a ; Robinson & Clore, 2002b). Celles-ci sont associées à quatre sources d'information (Robinson & Clore, 2002a) : les « connaissances basées sur l'expérience », la « mémoire épisodique », les « croyances spécifiques à la situation » (e.g., les interactions sociales sont plaisantes), les « croyances spécifiques à son identité » (e.g., je suis généralement une personne enthousiaste) ; et à deux types de connaissances « épisodiques » (basées sur les éléments contextuels) et « sémantiques » (connaissances générales). Les sources d'information « connaissances basées sur l'expérience » et « mémoire épisodique » nécessitent des connaissances épisodiques tandis que les deux autres types d'information s'appuient sur des connaissances de type sémantique. L'individu utilise en priorité la source d'information la plus spécifique et accessible. Cependant, lorsqu'un type de connaissance n'est pas accessible, il fait appel à la prochaine source d'information accessible la plus proche (cf. Figure 4).

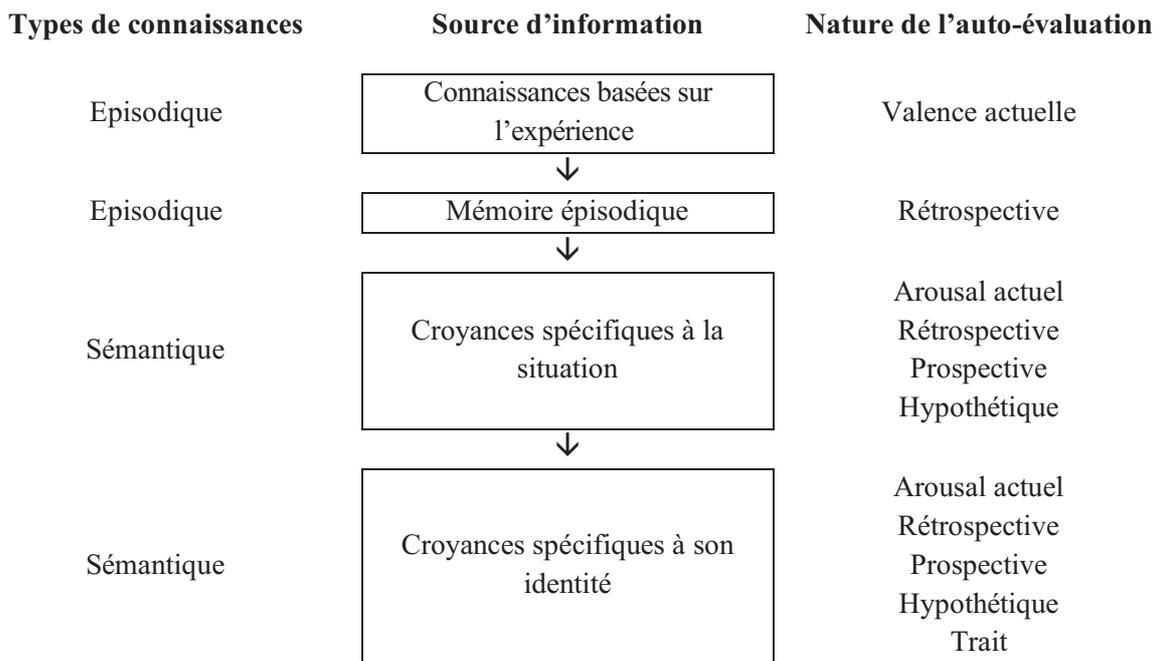


Figure 4 - Quatre sources d'information utilisées lors de l'auto-évaluation émotionnelle basées sur le modèle d'accessibilité de Robinson et Clore (2002a) (Strauss & Gold, 2012)

L'auto-évaluation des émotions positives des sentiments actuels et non-actuels chez des individus tout venant va également dépendre de leurs croyances et de leurs attentes. En effet, en fonction de leur état d'esprit (e.g., bonne humeur) et du contexte (e.g., à l'approche des vacances), les sentiments prospectifs et rétrospectifs vont être surévalués par rapport à ce que ces individus auraient expérimentés au moment présent. Mitchell, Thompson, Peterson & Cronk (1997) expliquent ce constat par le fait que, dans cette situation (bonne humeur, approche des vacances), l'individu se base sur des connaissances de type sémantique et sur les sources d'information « croyances spécifiques à son identité » et « croyances spécifiques à la situation ». Les individus font appel à leurs croyances positives concernant les situations plaisantes.

3.2. Sentiments actuels et non-actuels dans la schizophrénie

Dans la schizophrénie, les sentiments actuels sont préservés (Gard et al., 2007) tandis que les sentiments non-actuels sont altérés.

En effet, concernant les sentiments actuels, différents auteurs (Horan, Wynn, Kring, Simons & Green, 2010 ; Volz, Hamm, Kirsch & Rey, 2003 ; Yee et al., 2010) ont démontré que les individus atteints de schizophrénie ressentent les émotions de la même manière que les individus tout venant. Kring et al. (2011) ont étudié l'évolution des émotions dans le temps. En comparant des patients souffrant de schizophrénie à des contrôles, ils ont montré que l'émotion ne perdure pas dans le temps chez les personnes souffrant de schizophrénie. En effet, une fois que le stimulus émotionnel n'est plus présenté, l'émotion ressentie par le patient disparaît tandis que, chez le sujet témoin, cette émotion persiste malgré le fait que le stimulus ait disparu. De plus, chez le sujet contrôle, les auteurs se sont aperçus que l'émotion négative persiste plus longtemps dans le temps que l'émotion positive et que les stimuli émotionnels neutres restent plus longtemps à l'esprit que les stimuli positifs. Par ailleurs, les auteurs expliquent qu'il existe des points communs entre les sujets atteints de schizophrénie et les sujets contrôles. En effet, concernant la valence des émotions, les deux groupes de participants réagissent de la même manière : les émotions positives sont perçues comme plus agréables que les émotions négatives.

Concernant les sentiments non-actuels, Horan, Blanchard, Clark et Green (2008) ont montré que les individus souffrant de schizophrénie expérimentent moins de plaisir que les contrôles lors de situations hypothétiques. Gard et al. (2007) expliquent qu'ils ont également une altération des sentiments prospectifs, expliquant ainsi pourquoi l'anhédonie concerne un déficit en plaisir anticipatoire. Par ailleurs, contrairement aux contrôles, ils ne surévaluent pas les sentiments prospectifs et rétrospectifs par rapport à ce qu'ils auraient expérimenté au moment présent. Horan et al. (2008) rajoutent que les individus souffrant de schizophrénie vont sous-évaluer les sentiments liés aux émotions positives et accentuer les émotions négatives en comparaison aux contrôles. Il est également intéressant de noter qu'il n'existe pas de différence entre les contrôles et les participants atteints de schizophrénie lorsque les sentiments rétrospectifs sont évalués au cours d'une durée brève (4 heures) (Horan, Green, Kring,

Nuechterlein, 2006a). Trémeau et al. (2010) ont également obtenus des résultats comparables à ceux de Horan et al. (2006a). A ce moment, ils peuvent faire appel à leurs connaissances épisodiques. En revanche, lorsque la période est plus longue (deux dernières semaines), il existe une différence significative entre les deux populations (schizophrénie, contrôles). Dans ce cas, l'accès aux connaissances sémantiques est nécessaire (Horan et al., 2006b).

En résumé, seuls les différents sentiments non-actuels (prospectifs, hypothétiques, traits, rétrospectifs) sont altérés dans la schizophrénie. Par conséquent, l'anhédonie est en lien avec les sentiments non-actuels et non avec les sentiments actuels car ces derniers sont préservés.

4. Le plaisir anticipatoire et le plaisir consommé

4.1. Petit historique du plaisir consommé et du plaisir anticipatoire

Initialement, la distinction entre plaisir consommé et plaisir anticipatoire fut apportée par Donald Klein au cours de ses travaux portant sur la dépression en 1987. L'auteur explique que le plaisir anticipatoire (« *appetitive pleasure* ») implique un comportement en lien avec la motivation et le désir de rechercher une activité plaisante. En outre, le plaisir consommé désigne l'émotion positive ressentie lors de l'assouvissement d'un désir et d'un besoin physiologique (e.g., plaisir de manger).

4.2. Définition du plaisir anticipatoire et consommé

Lorsqu'il s'agit de décrire le plaisir lié à une activité, trois phases nécessitent d'être prises en compte : 1) l'anticipation du plaisir (plaisir anticipatoire) ; 2) l'expérience du plaisir (plaisir consommé) ; et 3) la mémoire pour se rappeler le plaisir éprouvé lors de la situation (cf. revue Trémeau et al., 2010). Le plaisir se caractérise donc par deux types de plaisir : le plaisir anticipatoire et le plaisir consommé.

4.2.1. Plaisir consommé

Le plaisir consommé (sentiments actuels) fait référence à la sensation de plaisir directement éprouvée lors d'une activité présente. Il fait appel aux systèmes de la sérotonine et de l'opioïde et active le cortex préfrontal (Berridge & Robinson, 1998). Le plaisir consommé fait appel aux connaissances de types épisodiques (Strauss & Gold, 2012). Par ailleurs, il fait référence à l'hédonie « état » avec une évaluation émotionnelle basée sur un moment spécifique (Cohen, Najolia, Brown & Minor, 2011).

4.2.2. Plaisir anticipatoire

Le plaisir anticipatoire (sentiments prospectifs) est quant à lui le plaisir prédit lors d'une activité future. Il implique à la fois l'attente d'un stimulus positif à venir et la sensation de plaisir. C'est le plaisir que nous imaginons éprouver lors d'une expérience qui n'est pas encore arrivée. Ce sont les circuits dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale qui sont impliqués. Ils sont constitués par la voie méso-limbique (Berridge & Robinson, 1998 ; Schultz, 2002 ; Wise, 2002). Lorsque ce plaisir est présent, il active les noyaux accumbens (situés dans l'aire tegmentale) (Berridge & Robinson, 1998). Cette voie joue un rôle important dans la mémoire et la motivation de nos comportements. En effet, le plaisir anticipatoire est en lien avec les processus motivationnels responsables des comportements dirigés vers une activité débouchant sur une récompense recherchée (Carver, 2001 ; Dickinson & Balleine, 1995 ; Schultz, 2002). Gard et al. (2007) ont montré que le fonctionnement social et familial influence le plaisir anticipatoire. Cette capacité à anticiper le plaisir que nous pouvons éprouver lors d'un évènement futur nécessite différentes fonctions cognitives telles qu'une capacité d'imagination, de réflexion, de maintenir mentalement une image ou un état émotionnel, mais encore d'être en mesure de s'appuyer sur des expériences passées. Nous avons donc besoin de fonctions cognitives et émotionnelles préservées pour être capable d'anticiper un plaisir (Kring & Caponigro, 2010). Ce plaisir est sous-divisé en deux dimensions : le plaisir anticipé (« *anticipated*

pleasure »), rattaché aux processus cognitifs, fait référence au plaisir que l'individu s'attend à avoir lors d'un évènement futur, et le plaisir anticipatoire (« *anticipatory pleasure* »), en lien avec les processus émotionnels, est défini comme le plaisir que l'individu expérimente à l'idée d'un évènement futur (Loewenstein, Weber, Hsee & Welch, 2001). Le plaisir que nous anticipons d'une situation future est plus intense que celui que nous allons ressentir au moment présent. Ce constat s'applique également lorsque nous nous rappelons le plaisir éprouvé lors d'une situation passée. Il est également plus important que celui qui a été réellement vécu (cf. Trémeau et al., 2010). De plus, anticiper le plaisir d'une situation future nécessite de s'appuyer sur des souvenirs émotionnels, ses propres connaissances et des théories intuitives. Anticiper le plaisir d'une situation future déjà expérimentée fait davantage appel aux souvenirs émotionnels qu'aux théories intuitives. Inversement, anticiper le plaisir d'une situation future nouvelle nécessite l'utilisation de théories intuitives plutôt que de souvenirs émotionnels (Robinson & Clore, 2002a). Le plaisir anticipatoire nécessite des connaissances de types sémantiques (Strauss & Gold, 2012) et fait donc appel à la notion de jugement d'une situation future. Il fait référence à l'hédonie « trait » avec une évaluation émotionnelle basée sur une situation générale et non spécifique (Cohen et al., 2011).

4.3. Schizophrénie et plaisir consommé et plaisir anticipatoire

Dans la schizophrénie, le plaisir consommé est préservé contrairement au plaisir anticipatoire (Burbridge & Barch, 2007 ; Chan et al., 2010 ; Favrod, Ernst, Giuliani & Bonsack, 2009 ; Gard et al., 2007 ; Horan et al., 2010 ; Loas et al., 2009a). Dès 1956, Wallace a mis en évidence que la capacité à imaginer des évènements futurs, liée à l'anticipation du plaisir, était altérée dans la schizophrénie (résultat confirmé par Eack, George, Prasad & Keshavan, 2008 ; Gard, Gard, Kring & John, 2006 ; Suto & Frank, 1994). Les individus souffrant de schizophrénie ont des difficultés à anticiper le plaisir qu'un évènement peut procurer, mais leur ressenti émotionnel engendré par une situation plaisante est préservé (Barch, 2005 ; Berenbaum & Oltmanns, 1992 ;

Cohen & Minor, 2010 ; Heerey & Gold, 2007 ; Kring & Neale, 1996 ; Kring & Moran, 2008 ; Tremeau et al., 2010). Ils vont donc moins anticiper les évènements futurs plaisants et par conséquent être moins à la recherche d'activités et d'expériences plaisantes. L'anhédonie est donc corrélée avec le plaisir anticipatoire et non consommé. Gard et al. (2007) ont montré, et ce, notamment à travers la Temporal Experience of Pleasure Scale (TEPS ; Fravrod et al., 2009) et en vie quotidienne, que les personnes atteintes de schizophrénie ont un plaisir anticipatoire déficitaire et plus particulièrement pour les activités dirigées vers un but. Plus spécifiquement, les auteurs ont mis en évidence que le plaisir anticipatoire était négativement corrélé à l'anhédonie sociale et physique de Chapman ainsi qu'à la sous-échelle anhédonie de la SANS (fonctionnement social, en vie quotidienne). A contrario, le plaisir consommé est uniquement négativement corrélé à l'anhédonie physique. Les auteurs expliquent ces corrélations par le fait que les items de la TEPS évaluant le plaisir anticipatoire sont en lien avec les activités physiques et sociales. En outre, les items mesurant le plaisir consommé de la TEPS s'intéressent aux activités physiques et sensorielles. Quant à Chan et al. (2010), les auteurs ont constaté que les patients souffrant de schizophrénie sans symptômes négatifs déclarent expérimenter plus de plaisir anticipatoire que ceux ayant des symptômes négatifs. Cependant, il faut noter que ces résultats sont divergents en fonction des auteurs.

Trémeau et al. (2010) se sont intéressés à l'évaluation des trois phases du plaisir (anticipation, expérience, mémoire) auprès de 70 participants atteints de schizophrénie au travers de stimuli visuels et sonores. Les auteurs ont montré que l'anticipation (plaisir anticipatoire) ainsi que l'expérience du plaisir (plaisir consommé) sont préservées dans la schizophrénie et que les participants souffrant de schizophrénie ont un meilleur rappel du plaisir que les contrôles.

Quant à Strauss, Wilbur, Warren, August et Gold (2011b), ils ont mis en évidence que seul le plaisir consommé est altéré dans la schizophrénie tandis que le plaisir anticipatoire est préservé. Les auteurs expliqueraient, entre autres, leurs résultats par la nature des anti-psychotiques (typiques

ou atypiques). Selon eux, les anti-psychotiques atypiques (notamment la clozapine) seraient impliqués dans la perturbation du plaisir consommé. Dans leur étude, 12 % des patients prenaient des anti-psychotiques typiques contre 31 % pour Gard et al. (2007) et 29 % pour Chan et al. (2010).

Par ailleurs, des auteurs se sont intéressés à la stabilité du plaisir consommé et anticipatoire à travers le temps. Buck et Lysaker (2013) ont montré que le plaisir anticipatoire était significativement plus stable que le plaisir consommé lorsque ces deux types de plaisir ont été réévalués avec la TEPS 6 mois plus tard auprès de 51 sujets atteints de schizophrénie. En outre, Strauss et al. (2011b) ont démontré l'inverse chez 19 sujets atteints de schizophrénie avec la TEPS et cela environ 88 semaines plus tard. Cependant, il est important de souligner le fait que ces résultats sont difficilement comparables car les auteurs ont utilisé une méthodologie différente. En effet, la taille de l'échantillon (faible échantillon pour Strauss et al., 2011b) et/ou le délais de réévaluation des plaisirs (24 semaines pour les uns et 88 semaines pour les autres) pourraient en effet expliquer ces différences. Il est donc difficile de tirer des conclusions sur le fait que l'un ou les deux plaisirs aient un caractère état ou stable au cours du temps.

En résumé, dans la schizophrénie, lorsqu'il s'agit d'auto-évaluer une situation plaisante actuelle, le plaisir consommé nécessitant les sentiments actuels est préservé. En revanche, ce sont les sentiments non-actuels (prospectifs, hypothétiques, trait, rétrospectifs) qui sont altérés dans cette pathologie. Par conséquent, l'anhédonie concernerait uniquement le plaisir anticipatoire (même s'il n'existe pas de consensus dans la littérature). L'anhédonie pourrait donc se définir comme une faible évaluation des émotions positives relatives aux sentiments non-actuels (rétrospectifs, prospectifs, hypothétiques, traits) nécessitant des connaissances sémantiques et des croyances concernant le plaisir. En prenant donc en compte tous ces éléments, Strauss et Gold (2012) proposent donc une nouvelle conception de l'anhédonie.

5. Une nouvelle conception de l'anhédonie

Strauss et Gold (2012) proposent une nouvelle perspective de l'anhédonie remettant en cause la définition actuelle selon laquelle l'anhédonie est une diminution de la capacité à expérimenter le plaisir. Selon les auteurs, l'anhédonie devrait être définie comme un ensemble de « croyances liées à un niveau faible de plaisir » ainsi qu'une « diminution de la recherche d'un comportement plaisant » reposant sur un déficit mnésique (sémantique et épisodique). Par conséquent, Strauss et Gold proposent un nouveau modèle explicatif de l'anhédonie à trois composantes (cf. Figure 5) :

1) Une *composante psychologique* qui correspond à un ensemble de croyances liées à un faible niveau du plaisir. Ces croyances vont être basées sur des connaissances sémantiques et non épisodiques, nécessitant l'accès aux sources d'informations « croyances sur le plaisir liées à son identité » et « croyances spécifiques à la situation de plaisir ». Par conséquent, l'individu aura des difficultés à imaginer le plaisir qu'une situation future engendrera. Cette composante apparaît lorsqu'un patient atteint de schizophrénie doit rapporter des émotions positives non-actuelles.

2) Une *composante comportementale* qui fait référence à une diminution de la recherche de comportement plaisant.

3) Une *composante émotionnelle* qui correspond à une amplification des émotions négatives.

La composante psychologique va avoir un impact sur la composante comportementale et émotionnelle. Les processus d'encodage et de récupération sont, quant à eux, impliqués dans le maintien de cette composante psychologique.

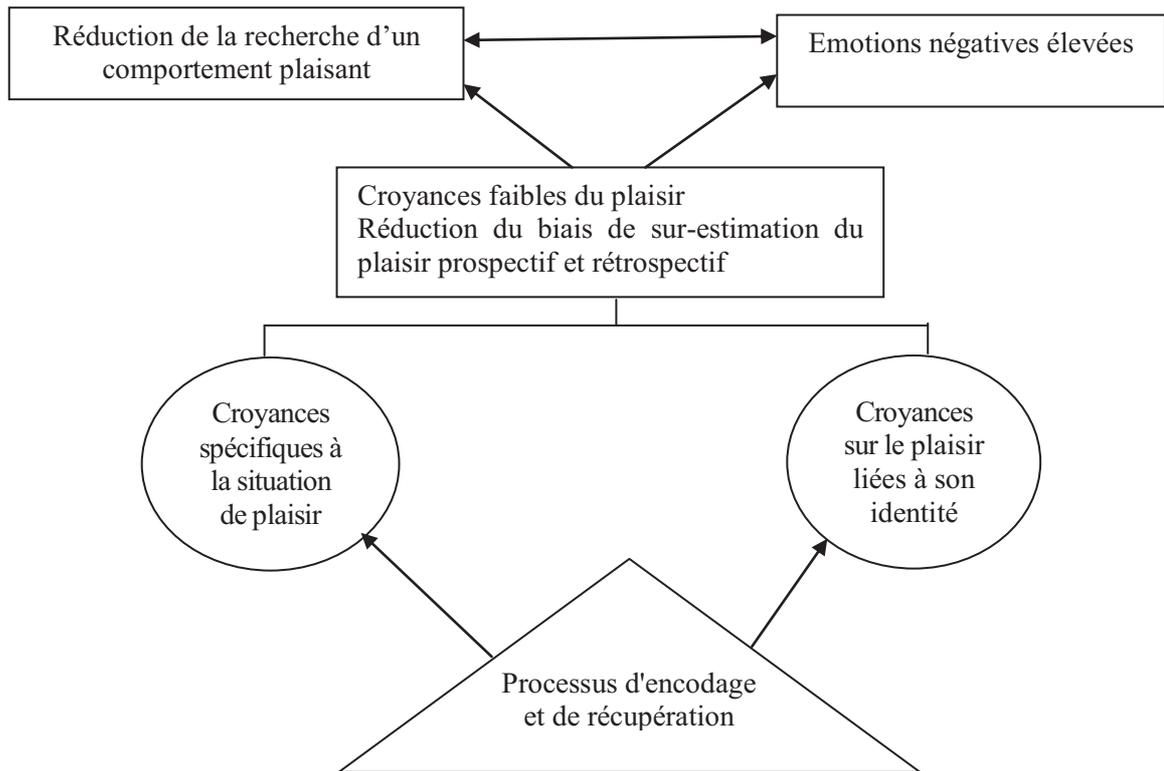


Figure 5- Le modèle explicatif de l'anhédonie (Selon Strauss & Gold, 2012)

Par ailleurs, il est intéressant de noter que, dès 1987, Miller définissait l'anhédonie selon un versant comportemental comme étant une réduction de l'engagement dans des activités plaisantes.

6. Explications du déficit dans l'anticipation du plaisir

L'anticipation du plaisir fait référence à la capacité qu'a un individu de prédire le plaisir qu'il pourrait ressentir lors d'un événement futur. Cette aptitude met en œuvre des sentiments non-actuels de type prospectif et nécessite des connaissances sémantiques. Dans la schizophrénie, le déficit émotionnel ne porte pas sur l'expérience émotionnelle, c'est-à-dire la capacité à ressentir du plaisir, mais plutôt sur l'aptitude à anticiper un événement futur qui susciterait du plaisir. L'altération de différentes fonctions mnésiques et de certaines aires cérébrales peuvent apporter une explication au déficit du plaisir anticipatoire. Cohen et al. (2011) ont décidé de proposer cinq théories apportant une explication à l'anhédonie dans la schizophrénie : 1) la théorie de l'expérience hédonique anticipatoire, 2) la théorie du déficit de la régulation

affective, 3) la théorie de l'altération des processus d'encodage et de récupération, 4), la théorie de l'altération des représentations abstraites et 5) la théorie du déficit du plaisir social.

L'anhédonie anticipatoire

Les auteurs sont revenus sur le concept de plaisir anticipatoire et de plaisir consommé (pour détails cf. partie 4 de ce chapitre).

L'altération des aires cérébrales

Dans la schizophrénie, nous savons que tous les types de plaisir ne sont pas forcément altérés. En effet ce n'est pas le cas pour le plaisir consommé contrairement aux plaisirs social, physique ou anticipatoire. Ce résultat est également retrouvé au niveau de l'activité cérébrale. L'altération de certaines aires cérébrales (citées ci-dessous), impliquées dans les réponses émotionnelles, pourrait expliquer le déficit émotionnel retrouvé dans la schizophrénie.

Le système mésolimbique dopaminergique et ses projections avec le striatum sont impliqués dans la capacité à prédire une récompense (Schultz, 2007 ; Berridge, 2004) et donc dans le plaisir anticipatoire et la motivation. Dans la schizophrénie, il existe une altération des circuits dopaminergiques (Kapur & Mamo, 2003 ; Stanislaw & Carson, 2004). Dowd et Barch (2010) expliquent que la diminution de l'activation du striatum ventral droit lors de stimuli positifs engendrerait un défaut de motivation ou une altération des processus de prédiction d'une récompense plutôt qu'un déficit des capacités à ressentir du plaisir. L'altération de cette structure serait le reflet d'une perturbation du système dopaminergique. Les processus motivationnels et de prédiction seraient donc indépendants des processus impliqués dans la capacité à ressentir du plaisir au moment présent ce qui expliquerait pourquoi le plaisir consommé est préservé.

Les cortex préfrontal dorsolatéral et ventromédian restent activés pendant 12 secondes après la présentation du stimulus et l'évaluation de l'expérience émotionnelle chez les contrôles ce qui peut suggérer une activation du maintien et du contrôle des émotions. Or,

dans la schizophrénie, il y a une absence d'activation de ces aires, ce qui pourrait expliquer l'altération dans l'évaluation de l'expérience émotionnelle non actuelle (Ursu et al., 2011).

Une moindre activation de l'amygdale due à un volume réduit de cette structure engendrerait un défaut d'encodage de la valence émotionnelle, ce qui impliquerait une représentation erronée de l'expérience émotionnelle plaisante (cf. revue Cohen et al., 2011). Par conséquent, ce résultat pourrait expliquer la présence d'émoussement affectif chez le patient ainsi que la réduction du comportement de recherche d'un événement futur plaisir. De plus, Dowd et Barch (2010) rajoutent que l'anhédonie physique est associée à une réduction de l'activation de l'amygdale bilatérale tandis que l'anhédonie sociale est la conséquence d'une baisse de l'activation des noyaux caudés bilatérales.

Concernant le plaisir anticipatoire, Dowd et Barch (2010) ont montré que l'activité cérébrale n'est pas déficitaire durant une expérience émotionnelle. En effet, les circuits de la sérotonine et de l'opioïde sont peu altérés (Abi-Dargham, 2007).

Par ailleurs, Dowd et Barch (2010) ont montré que la prise d'un traitement antipsychotique ne corrélait pas avec l'activité neuronale donc les résultats obtenus ne sont pas dus à la prise ou non d'un traitement médicamenteux.

Le déficit de la régulation affective

L'anhédonie pourrait également résulter d'un niveau anormalement élevé des émotions négatives. En effet, Horan et al. (2006a) et Cohen et Minor (2010) expliquent ce résultat par une dérégulation émotionnelle ou une incapacité à inhiber des émotions négatives, ce qui pourrait engendrer l'anhédonie. Cohen et al. (2011) rajoutent que les individus atteints de schizophrénie auraient des difficultés à atténuer leurs sentiments négatifs, ce qui pourrait impacter sur le maintien de leur état émotionnel plaisant. Les patients présentent un ressenti émotionnel désagréable fort quand il s'agit de traiter les stimuli supposés être plaisants ou neutres par autrui (Cohen & Minor, 2010).

Berenbaum et Fujita (1994) ont montré que les patients atteints de schizophrénie vont ressentir les émotions négatives à un niveau anormalement plus élevée et les émotions positives à un degré anormalement plus faible. Par conséquent, les patients n'auraient pas une altération de la régulation des émotions positives mais une altération de la régulation des affects négatifs.

Un déficit des processus d'encodage et de récupération

Lorsqu'il est demandé à un individu d'évaluer une situation plaisante, il doit faire appel à ses connaissances sur cette situation. Il doit donc solliciter ses fonctions cognitives, et plus particulièrement ses fonctions mnésiques, afin de se rappeler les éléments plaisants qui y sont rattachés. Or, nous savons que dans la schizophrénie, ces fonctions sont altérées (pour détails cf. la partie troubles cognitifs dans la schizophrénie du chapitre 1). L'anhédonie est en lien avec une altération de la capacité à se rappeler les stimuli plaisants et résulterait d'une incapacité à consolider en mémoire à long terme les expériences plaisantes d'où une altération dans le rappel de ces expériences lors de l'évaluation du plaisir anticipatoire (cf. revue Cohen et al., 2011). D'Argembeau, Raffard, et van der Linden (2008) expliquent que les individus atteints de schizophrénie rappellent moins de souvenirs spécifiques que les contrôles et donc anticipent moins d'évènements futurs spécifiques. Heerey et al. (2011) ajoutent qu'un déficit en mémoire de travail induirait une altération de la capacité à imaginer des évènements futurs et donc un déficit dans l'anticipation des activités plaisantes. Par conséquent, les individus atteints de schizophrénie vont privilégier les comportements où la récompense est immédiate. De plus, une altération de la mémoire de travail, des processus d'encodage et de récupération induirait une représentation erronée d'une expérience plaisante (Cohen et al., 2011) et d'évènements récompensés dans le futur (Gard, Fisher, Garrett, Genevsky & Vinogradov, 2009).

L'altération des représentations abstraites

Au cours du temps, les éléments contextuels s'estompent rapidement (Rubin & Wetzel, 1996). Au delà de 24 heures, le rappel des émotions positives devient difficile (Herberner, Rosen, Khine & Sweeney, 2007). Par conséquent, lorsqu'il est demandé à l'individu d'évaluer son plaisir rétrospectivement ou le plaisir anticipatoire d'une situation future déjà connue, les informations épisodiques sont moins nombreuses. Ce dernier doit donc se baser sur des connaissances sémantiques, donc faire appel à des représentations abstraites, pour compléter ses oublis (Klapproth, 2008 ; Robinson & Clore, 2002b ; Strauss & Gold, 2012). Gold, Waltz, Prentice, Morris et Heerey (2008) ont montré que les individus souffrant de schizophrénie ont des difficultés à développer une représentation mentale stable de la valence d'évènements spécifiques. Un déficit en représentation mentale de la situation et en mémoire de travail les obligeraient à utiliser une source d'information différente (croyances spécifiques à son identité) lorsqu'ils doivent évaluer leur plaisir lors de situations hypothétiques, d'où un déficit du plaisir anticipatoire (Horan et al., 2008). Cependant, ces représentations abstraites vont donc être préservées lors de situations privilégiant des récompenses immédiates, et seront déficitaires lors d'évènements à récompenses futures (Heerey et al., 2011). Ce constat expliquerait ainsi la différence retrouvée entre l'expérience émotionnelle actuelle (donc le plaisir consommé) et l'évaluation rétrospective ou anticipatoire du plaisir.

Les biais cognitifs

Le déficit en représentation mentale impliquerait un biais de sous-évaluation d'une expérience plaisante (Gold et al., 2008). Dans la schizophrénie, les individus ne surévaluent ni leurs sentiments prospectifs (plaisir anticipatoire) ni rétrospectifs par rapport à ce qu'ils auraient expérimenté au moment présent. Il existerait donc une sous-estimation des émotions positives, une réduction ou une absence d'un biais de surestimation et donc la présence de croyances erronées concernant le plaisir.

Par conséquent, ces déficits engendreraient des difficultés à compléter les situations hypothétiques et une nécessité à faire appel aux croyances liées à son identité, ce qui pourrait donc être à l'origine du défaut du plaisir anticipatoire (Strauss & Gold, 2012). Un autre biais cognitif pourrait expliquer les croyances erronées et donc l'altération de la capacité d'anticipation : il s'agit du biais cognitif « *jump to conclusions* » (cf. revue Cohen et al., 2011).

L'anhédonie sociale

L'altération du fonctionnement social impliquerait une anhédonie sociale (Blanchard, Mueser & Bellack, 1998). En effet, à travers leur revue de la littérature, Cohen et al. (2011) montrent l'importance de l'environnement social. L'incapacité à apprécier une situation sociale ne permettrait pas à l'individu atteint de schizophrénie d'évaluer correctement le plaisir anticipatoire d'une situation sociale future. Par conséquent, il n'éprouvera pas le désir de répéter cette expérience et sera donc en situation d'anhédonie sociale.

7. Anhédonie et dépression

L'anhédonie, définie comme une perte d'intérêt ou de plaisir pour les activités (DSM-IV), est un des symptômes nécessaires pour le diagnostic du syndrome dépressif majeur (cf. DSM-IV pour critères diagnostiques de la dépression). Elle est retrouvée chez 37 % des individus souffrant d'un syndrome dépressif majeur (Pelizza & Ferrari, 2009). Des auteurs (Dunn et al., 2004 ; Sloan, Strauss, Quirk & Sajatovic, 1997) ont montré que les individus avec dépression sévère ont déclaré expérimenter moins de plaisir lorsqu'ils étaient confrontés à des situations ou à des stimuli plaisants et ils les évaluaient comme moins plaisants en comparaison à des individus tout venant. Cependant, Muller, Szegedi, Wetzel et Benkert (2001) ont montré que l'anhédonie, évaluée à travers la sous-échelle anhédonie/retrait social de la SANS, pourrait être corrélée uniquement à certains aspects de la dépression tels que la perte d'énergie ou la lenteur. Kulhara et Avasthi (2003) ont montré que l'anhédonie est bien un symptôme distinct et différencié de la dépression.

En effet, Loas, Noisette, Kegrad et Boyer (2000) ont montré que l'anhédonie trait évaluée à travers d'auto-questionnaires ne corrélait pas avec la dépression. Gard et al. (2006) ont également mis en évidence que la dépression ne corrélait pas avec le plaisir consommé, et corrélait moyennement avec le plaisir anticipatoire.

8. Evolution de l'anhédonie au cours du temps

L'anhédonie peut être de deux natures : état quand elle est présente à court terme, et trait quand elle persiste au cours du temps.

8.1. L'anhédonie état

L'anhédonie état n'est pas stable et ne persiste pas au cours du temps (Herbener & Harrow, 2002; Loas, Monestes, Ingelaere, Noisette & Herbener, 2009b). Loas et al. (2009b) ont noté une diminution de l'anhédonie état au cours du temps. Les auteurs expliquent ce résultat par le fait, qu'à l'inclusion, 82 % de leurs patients étaient hospitalisés contre 33% au suivi à 13 ans. De plus, l'anhédonie état est corrélée à la symptomatologie négative, ce qui explique pourquoi elle peut varier au cours du temps. Lorsque l'anhédonie commence à persister dans le temps, alors elle passe d'un caractère état à un caractère trait.

8.2. L'anhédonie trait

L'anhédonie serait un trait durable et marqué de la schizophrénie. En effet, malgré la diminution des autres symptômes et la stabilisation de la maladie, ce dernier persisterait. Blanchard, Horan et Brown (2001) ont montré une stabilité de l'anhédonie sociale, évaluée à travers la SAS auprès d'un échantillon de 23 patients atteints de schizophrénie, au cours d'une étude longitudinale d'un an. Herbener et Harrow (2002) ont mis en évidence une stabilité de l'anhédonie physique lors d'une étude longitudinale de 10 ans auprès d'une population de 127 patients schizo-affectifs ou atteints de schizophrénie. Les auteurs ajoutent que cette stabilité

apparaîtrait au bout d'environ 2.5 ans. Loas et al. (2009b), quant à eux, se sont intéressés à 150 patients souffrant de schizophrénie sur une période de 13 ans et ils ont également montré une stabilité de l'anhédonie physique. L'anhédonie trait est associée à la sévérité de la maladie mais ne corrèle pas avec un type de symptômes spécifiques (Loas et al., 2009b).

9. Evaluation psychométrique de l'anhédonie dans la schizophrénie

L'anhédonie peut être évaluée objectivement lors d'un entretien semi-structuré par le clinicien et/ou subjectivement à travers d'auto-questionnaires. Le clinicien s'intéresse aux activités quotidiennes du patient (loisirs, activités sociales) ainsi qu'à son expérience émotionnelle plaisante. Horan et al. (2006b) ont montré que les évaluations objectives et subjectives de l'anhédonie trait donnent des résultats convergents. Les patients sont conscients d'être anhédoniques. En effet, non seulement ils le ressentent mais ils l'observent également au travers de leurs comportements. A noter également que les patients atteints de schizophrénie auraient une meilleure capacité à expérimenter du plaisir contrairement à l'image qu'ils dégagent, ce qui pourrait impacter sur les relations sociales (Silver & Shlomo, 2002).

Les outils psychométriques se basent sur l'évaluation de sentiments de plaisir. Cette évaluation nécessite l'accès aux éléments contextuels de l'évènement et de reconstituer leurs sentiments et pensées passés en se rappelant les détails liés à l'évènement (Ready et al., 2006 ; Robinson et Clore, 2002a ; Robinson et Clore, 2002b). Par ailleurs, ces outils mesurent non seulement la capacité du patient à expérimenter du plaisir mais également la fréquence, la qualité ainsi que le degré d'intérêt et d'engagement dans les activités sociales et de loisirs.

Certaines échelles (e.g., la SANS) ou auto-questionnaires (e.g., la TEPS) vont évaluer directement l'anhédonie (cf. Tableau 7), d'autres comme la PANSS vont plutôt mesurer les éventuelles conséquences de l'anhédonie (cf. Tableau 8).

A noter également que l'anhédonie ne se mesure pas uniquement au travers d'un entretien semi-structuré ou d'auto-questionnaires. En effet, elle peut être évaluée lors d'un protocole expérimental où différents stimuli (e.g., vidéo émotionnelle, nourriture, simulation de relations sociales ou photo émotionnelle) vont permettre de mesurer l'hédonie (pour détails cf. revue Horan et al., 2006b).

9.1. Evaluation directe de l'anhédonie

Le tableau 10 ci-dessous répertorie les outils nous permettant de mesurer l'anhédonie.

A travers la SANS, le clinicien évalue le plaisir expérimenté lors d'activités plaisantes ou la capacité à s'engager dans les relations sociales au cours des deux dernières semaines. La SANS possède de bonnes qualités psychométriques. Cependant, différentes critiques peuvent être apportées. Cette échelle mesure tant l'anhédonie sociale, que le retrait social et la capacité à s'engager dans des loisirs. Or, ces trois éléments n'évaluent par forcément la même chose. Par conséquent, le patient peut avoir un score élevé alors qu'il peut ne pas être anhédonique. En effet, le patient n'aurait pas forcément une réduction de la capacité à éprouver du plaisir mais des facteurs émotionnels (anxiété sociale), motivationnels (coût financier) ou sociaux (absence d'amis mais ne souhaitant pas en avoir) pourraient expliquer un score élevé à cette sous-échelle. Horan et al. (2006b) expliquent que l'anhédonie évaluée à travers la SANS mesurerait plutôt un déficit du fonctionnement social plutôt qu'une incapacité à éprouver du plaisir.

A travers la CAINS, l'anhédonie est évaluée par les items plaisir anticipatoire et plaisir ressenti lors de la semaine dernière des sous-dimensions loisirs, sociale et professionnelle de la dimension motivation/plaisir. Cette échelle a de bonnes qualités psychométriques et s'intéresse aux différentes sphères de l'individu. Une traduction en français a été également réalisée.

La BNSS évalue la fréquence et l'intensité du plaisir de manière générale mais également du plaisir anticipatoire de la dimension anhédonie.

Les auto-questionnaires la Revised Social Anhedonia Scale (RSAS ; Eckblad, Chapman, Chapman & Mishlove, 1982), la Chapman Physical Anhedonia Scale (PAS ; Chapman & Chapman, 1978) et la Temporal Experience of Pleasure Scale (TEPS ; Favrod et al., 2009) sont directement remplis par le patient. La RSAS s'intéresse à la capacité à éprouver du plaisir lors de situations sociales. La PAS évalue la capacité à éprouver du plaisir lors de stimuli physiques (e.g. la nourriture) et sensuels (e.g. les odeurs). La RSAS et la PAS évaluent l'absence d'expérience trait de plaisir. La TEPS, quant à elle, mesure le plaisir anticipatoire et le plaisir consommé.

Tableau 10

Echelles psychométriques évaluant directement l'anhédonie dans la schizophrénie

Type d'évaluation	Echelles psychométriques	Items	Nature du plaisir	Nature des sentiments
Objectif Entretien semi-structuré Administré par le clinicien	SANS	Anhédonie/Retrait social, 4 items ¹ et un score global	Social	Sentiments rétrospectifs
	CAIN	Anhédonie ²	Social Professionnel Loisir	Sentiments prospectifs Sentiments hypothétiques Sentiments rétrospectifs
	BNSS	Anhédonie ³	Anticipatoire	Sentiments prospectifs Sentiments hypothétiques
Subjectif Auto-questionnaire Rempli par le patient	RSAS	40	Social	Mémoire sémantique
	PAS	61	Physique	Croyances spécifiques à la situation Croyances liées à son identité
	TEPS	10 8	Anticipatoire Consommé	Sentiments traits Sentiments hypothétiques Sentiments prospectifs

Note. ¹Intérêts et activités de loisirs, Intérêts et activités sexuels, Incapacité à vivre des relations étroites ou intimes, Relation avec les amis et collègues ; ² plaisir attendu lors de loisirs, d'activités sociales et professionnelles, plaisir ressenti lors de la semaine dernière ; ³ Intensité et fréquence du plaisir et intensité du plaisir anticipatoire.

A noter qu'il existe d'autres auto-questionnaires (créés à la base pour une population souffrant de dépression) utilisés dans un petit nombre d'études dans la schizophrénie : la Fawcett-Clark

Pleasure Scale (FCPCS ; Fawcett, Clark, Scheftner & Gibbons, 1983) et la Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS ; Snaith et al.,1995). Cependant, la FCPCS ne permet pas de différencier les patients atteints de schizophrénie des contrôles (Berlin et al., 1998). Concernant la SHAPS, une étude a montré une différence entre les individus atteints de schizophrénie et les contrôles (Silver & Shlomo, 2002).

9.2. Evaluation indirecte de l'anhédonie

Les échelles citées ci-dessous (c.f. Tableau 11) s'intéressent aux conséquences engendrées par l'anhédonie et ne possèdent pas d'items mesurant l'anhédonie en tant que réduction de la capacité à éprouver du plaisir (cf. revue Horan et al., 2006b).

Le SDS évalue l'expérience émotionnelle du patient dans un contexte social et au cours de différentes activités lors des 12 derniers mois. L'item intensité de la diminution émotionnelle mesure à la fois l'expérience des émotions positives que négatives. L'évaluation porterait donc sur le déficit émotionnel et moins sur la capacité à ressentir du plaisir (Horan et al., 2006b).

La PANSS s'intéresse aux sentiments traits. Les items se rapprochant le plus d'une évaluation de l'anhédonie sont les items retrait affectif et repli social passif/apathique. L'item retrait affectif (N2) correspond à l'absence d'intérêt, le manque d'implication et un dégageant affectif par rapport aux événements de la vie. En outre, l'item repli social passif/apathique (N4) fait référence à la diminution de l'intérêt et de l'initiative dans les interactions sociales, due à la passivité, l'apathie, l'anergie ou l'abolition conduisant à une réduction des implications interpersonnelles et à une négligence des activités de la vie quotidienne.

La Scale for Emotional Blunting (SEB ; Abrams & Taylor, 1978) évalue un comportement qui serait la conséquence de l'anhédonie à travers trois items (manque d'affection envers la famille, indifférence concernant sa situation actuelle et indifférence face au futur).

Tableau 11

Échelles psychométriques évaluant indirectement l'anhédonie dans la schizophrénie

Type d'évaluation	Outils psychométriques	Items
Objectif	SDS	Perte des intérêts Diminution du comportement social
Entretien semi-structuré	SEB	Manque d'affection envers la famille Indifférence concernant sa situation actuelle Indifférence face au futur
Administré par le clinicien	PANSS	Retrait affectif Replis social passif/apathique

A noter que toutes ces échelles s'intéressent uniquement à un comportement observable. En aucun cas les causes de ce comportement ne sont pas prises en compte.

E. Chapitre 5 : Apathie, Anhédonie et Schizophrénie

Comme nous l'avons vu précédemment, l'anhédonie tout comme l'apathie peuvent reposer sur une conception multidimensionnelle avec notamment une composante comportementale. Après s'être intéressé séparément à ces deux symptômes négatifs, nous allons donc maintenant nous centrer sur le lien qui existe entre ces deux symptômes. Sachant que l'anhédonie est en partie définie comme une réduction de la recherche de comportements de plaisir (Strauss & Gold, 2012), nous pouvons donc suggérer qu'il existe un lien entre l'apathie et anhédonie, sachant que l'apathie est définie comme une réduction des comportements volontaires et dirigés vers un ou plusieurs buts (Lévy & Dubois, 2006). L'anhédonie pourrait donc être une sous-dimension de l'apathie. De plus, les items d'évaluation de l'apathie de certaines échelles (e.g., PANSS ou SANS) sont les mêmes que ceux utilisés pour mesurer l'anhédonie. Kring & Caponigro (2010) ont proposé un modèle de l'expérience temporelle du plaisir où plaisir anticipatoire, consommé et comportements volontaires et dirigés vers un but sont liés (cf. Figure 6). Ils expliquent qu'une expérience future de plaisir peut activer une représentation cognitive d'une expérience passée.

Cette activation va impliquer les processus de prédiction et d'anticipation du plaisir pour la situation à venir. L'individu va se rappeler le plaisir qu'il avait éprouvé dans le passé lors de cette situation. Si la situation était plaisante, alors il sera motivé à reproduire cette expérience et par conséquent, à mettre en place un comportement dirigé et volontaire, afin de renouveler cette expérience. Au moment de la situation, il expérimentera un plaisir de type consommé. Cette expérience plaisante sera maintenue et mémorisée afin d'être reproduite à nouveau quand l'évènement futur se représentera.

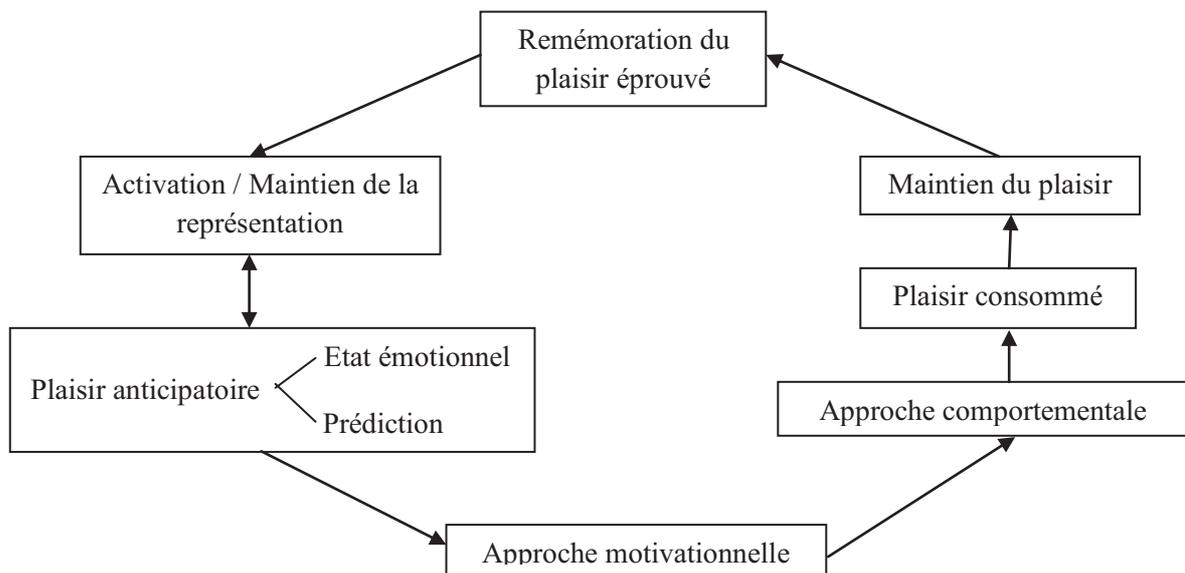


Figure 6 - Modèle de l'expérience temporelle du plaisir de Kring & Caponigro (2010)

II. Problématique et Hypothèses

La schizophrénie est une maladie psychiatrique sévère et souvent chronique avec une grande hétérogénéité d'un patient à l'autre et a été reconnue comme la cinquième cause d'incapacité de par le monde (Jaeger et al., 2003). Elle implique un handicap psychosocial conséquent et altère la qualité de vie de l'individu qui en est atteint comme l'autonomie (Sharma & Antonova, 2003). La schizophrénie se définit également en terme de symptomatologie négative et positive. Les symptômes négatifs sont présents et fréquents dans la maladie. En effet, ils touchent 50 à 90 % des patients en début de maladie et sont persistants pour 35 à 70 % d'entre eux et cela même après traitement (Bottlender et al., 2003 ; Malla et al., 2002). A l'inverse des symptômes positifs, les symptômes négatifs restent beaucoup plus difficiles à prendre en charge et peuvent également avoir comme origine le traitement médicamenteux (Marin, 1991). Cette absence de résultats positifs au niveau de la prise en charge est probablement due en partie à un manque de spécificité au niveau de cette dernière. Par ailleurs, il en ressort de la littérature une classification en deux facteurs de la symptomatologie négative : le facteur avolition-apathe et le facteur expressivité (Malla et al., 2002). Nous concernant, nous avons choisi de nous intéresser dans cette thèse à l'apathe qui correspond à un facteur prédictif important de la qualité de vie du patient atteint de schizophrénie ainsi que de son fonctionnement psychosocial (Faerden et al., 2013). Par ailleurs, l'apathe est reconnue comme étant un symptôme transnosographique retrouvé au sein de différentes pathologies (e.g., maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer ou encore dépression) et ce, de manière importante. De plus, actuellement il persiste une confusion dans sa définition, un amalgame avec d'autres symptômes ainsi qu'une absence d'outils d'évaluation spécifiques et multidimensionnels et standardisés tant dans sa passation que dans sa cotation de l'apathe, validés en français et dans la schizophrénie.

Selon nous, il nous semble nécessaire d'appréhender l'apathe selon une dimension multidimensionnelle (cognitive, comportementale, émotionnelle). Dans notre cas, nous avons choisi de nous intéresser au versant plutôt émotionnel et comportemental de l'apathe. L'objectif de notre

étude s'est porté sur les liens qui existent entre apathie et anhédonie (plaisir consommé, anticipatoire, et sociale) et le fonctionnement motivationnel (système de récompense-punition) qui leur sont rattachées. Par ailleurs, à travers une étude longitudinale d'un an, nous avons essayé de déterminer si l'apathie constituait plutôt un trait ou un état dans notre échantillon de patients. Enfin, nous avons également décidé de nous intéresser à l'anhédonie et le système de récompense-punition afin de voir s'il pouvait être des prédicteurs de l'apathie.

Dans **une première étude**, nous avons souhaité valider, dans la schizophrénie, un outil d'évaluation de l'apathie, la LARS, mise en place initialement dans la maladie de Parkinson. Cette échelle nous a semblé la plus adaptée pour mesurer l'apathie de manière multidimensionnelle car elle possède de bonnes qualités psychométriques et elle est standardisée. Par ailleurs, Mulin et al. (2011) ont montré que l'apathie retrouvée dans la schizophrénie est différente de celle retrouvée dans les autres pathologies. En effet, contrairement à la maladie de Parkinson, ce sont les dimensions émotionnelle et cognitive de l'apathie qui sont essentiellement altérées dans la schizophrénie et un peu moins la dimension d'auto-activation psychique. Par conséquent, dans notre étude 1, nous émettons **l'hypothèse que la structure factorielle de la LARS sera différente dans la schizophrénie** en comparaison à la validation initiale de la LARS dans la maladie de Parkinson.

L'**objectif de notre étude 2** est de nous intéresser à l'anhédonie et au système de punition-récompense qui sous-tendent l'apathie dans la schizophrénie. Nous souhaitons explorer les liens entre apathie, plaisir consommé, anticipatoire et/ou sociale d'une part et d'autre part si l'apathie et le système de récompense-punition sont liés.

A travers une méta-analyse, Cohen et Minor (2010) ont montré que, lors d'une activité plaisante, le plaisir consommé est préservé dans la schizophrénie. Partant de ce résultat, l'anhédonie devrait être de nature anticipatoire et non consommée dans la schizophrénie. Par ailleurs, Cohen &

Minor (2010) expliquent que l'incapacité à éprouver du plaisir lors de situations sociales ne permet pas à l'individu atteint de schizophrénie d'anticiper correctement le plaisir qu'il pourrait ressentir lors de situations sociales. Dans ce cas, il n'éprouvera pas le désir ou la motivation à répéter cette expérience. Nous nous attendons donc à ce que **l'apathie soit corrélée au plaisir social et au plaisir anticipatoire et non au plaisir consommé.**

Par ailleurs, les individus atteints de schizophrénie présentent une sensibilité à la récompense (BAS) altérée et une sensibilité à la punition (BIS) préservée (Cheng et al., 2012). De plus, Heerey & Gold (2007) ont montré que dans la schizophrénie, il existe une diminution des comportements dirigés vers les activités débouchant vers une récompense. L'altération du BAS engendre chez le patient un déficit dans le maintien de la récompense. Seul le BIS sera activé ce qui induit une sensibilité plus importante à la punition (Scholten et al., 2006) d'où un comportement apathique. Nous émettons donc **l'hypothèse que l'apathie sera liée au BIS/BAS.**

Puis, dans **notre troisième étude**, nous nous sommes intéressés à la nature de l'apathie (trait ou état) et aux déterminants qui pourraient la prédire sur une durée d'un an. Dans un premier temps, **nous nous attendons à retrouver une apathie persistance (donc trait) chez certains patients au suivi à un an** (Evensen et al., 2012). Par ailleurs, à notre connaissance, dans la littérature, il n'existe pas d'études qui ont montré que l'anhédonie ou encore l'altération du système de récompense-punition puissent être des prédicteurs de l'apathie dans la schizophrénie. En nous basant sur les arguments de notre étude 2, **nous supposons, dans un second temps, que l'anhédonie anticipatoire et sociale ainsi que le BIS et le BAS prédiraient l'apathie.**

Enfin, dans la dernière partie de la thèse, nous concluons sur les résultats obtenus et sur des perspectives à venir.

III. Matériel et Méthode

La présente étude est inscrite dans un Projet Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) Inter-régional (Montpellier, Nice, Marseille) dirigé par le Dr D. Capdevielle (Praticienne Hospitalo-Universitaire au sein du Service Universitaire de Psychiatrie Adultes, service du Professeur J.-P. Boulenger, au CHRU La Colombière de Montpellier). Elle a débuté en décembre 2010 et est toujours en cours actuellement. Cette recherche est une étude prospective de l'apathie et s'intéresse à l'apathie comme facteur pronostique sur la rémission fonctionnelle dans la schizophrénie. Plus particulièrement, il s'agit d'évaluer les déterminants cognitifs, émotionnels et comportementaux des différentes dimensions de l'apathie afin d'explorer leurs implications sur le pronostic des patients et de mettre en évidence des sous-groupes de patients apathiques en fonction de ces différents déterminants. Les patients sont suivis à un mois, trois mois, six mois et un an après la date de leur inclusion (cf. Tableau 12). J'ai moi-même effectué l'inclusion ainsi que les différents suivis au sein du CHRU de Montpellier. Nous nous sommes uniquement intéressés aux suivis à un mois et à un an car c'est à ces deux dates qu'a eu lieu l'évaluation des différentes dimensions de l'apathie. Plus particulièrement, nous nous sommes focalisés sur la dimension émotionnelle et la dimension comportementale de l'apathie.

Tableau 12

Calendrier de l'étude

	Inclusion	1 mois	3 mois	6 mois	12 mois
Information du patient	X				
Recueil du consentement	X				
Vérifications des CI/CNI	X				
Evaluation de l'apathie					
LARS	X	X	X	X	X
Echelle Apathie de la SANS	X	X	X	X	X
Evaluation Psychopathologique					
SANS	X	X	X	X	X
PANSS	X	X	X	X	X
SUMD		X	X	X	X
Exploration de la dimension émotionnelle de l'apathie					
Tâche de reconnaissance d'émotions faciales		X			X
Capacités à imaginer des scènes sociales futures		X			X
Echelle de dépression de Calgary		X			X
Echelle temporelle de plaisir		X			X
Echelle d'anhédonie sociale		X			X
Exploration de la dimension cognitive de l'apathie					
Flexibilité cognitive		X			X
Remise à jour mémoire de travail		X			X
Processus d'inhibition		X			X
Processus de planification		X			X
Fonctionnement mnésique		X			X
QI abrégé		X			X
Exploration de la dimension motivation/auto-initiation de l'apathie					
SPSRQ		X			X
Echelle de motivation (BIRT)		X			X
Carrot & Stick		X			X
Exploration des conséquences cliniques de l'apathie, rémission fonctionnelle					
SQOL	X	X	X	X	X
Echelle de compétences de vie	X	X	X	X	X
DAI-10		X	X	X	X
EGF	X	X	X	X	X

A. Matériel

Notre présente recherche est divisée en trois études :

Etude 1 : Validation de la LARS dans la schizophrénie.

Etude 2 : Etude transversale de l'apathie dans la schizophrénie : associations entre anhédonie, système motivationnel et apathie.

Etude 3 : Etude longitudinale de l'apathie dans la schizophrénie : Evolution et facteurs prédictifs de l'apathie.

1. Description de la population

Tous les participants sont des patients atteints de schizophrénie, âgés de 18 à 59 ans, recrutés aux CHRU de Montpellier (services du Pr Boulenger, du Pr Courtet, du Dr Hermes, du Dr Penochet), de Nice (service du Dr Benoit) et de Marseille (service du Pr Lançon), de janvier 2011 à mai 2013, selon les critères d'inclusion et d'exclusion cités ci-dessous.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- ✚ Patients ayant le diagnostic de schizophrénie selon les critères du DSM-IV-TR après évaluation par leur psychiatre traitant,
- ✚ Agés de 18 à 59 ans (inclus),
- ✚ Patients qui comprennent, parlent et lisent le français,
- ✚ Recueil du consentement éclairé selon les modalités d'hospitalisation et de mesure de protection
- ✚ La participation du patient à l'étude doit être notée dans le dossier médical,
- ✚ Obligation d'affiliation ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

Les critères d'exclusions sont les suivants :

- ✚ Des antécédents de traumatisme crânien,

- ✚ Des antécédents de pathologie neurologique,
- ✚ Femmes enceintes ou allaitantes.

Cent quarante-deux patients atteints de schizophrénie ($n = 142$), âgés de 18 à 59 ans, ont été recrutés de janvier 2011 et mai 2013. Cent trois patients ont été inclus à Montpellier ($n = 103$), 31 à Marseille ($n = 31$) et 8 à Nice ($n = 8$). Soixante-dix-sept ont été recrutés en hospitalisation à temps complet ($n = 77$), 24 à l'hôpital de jour ($n = 24$), 3 en hospitalisation à la semaine ($n = 3$), et 33 en consultation ($n = 33$).

Au suivi à un mois, 112 patients ont complété l'évaluation ($n = 112$). Seize patients ont été perdus de vue ($n = 16$), 10 ont retiré leur consentement éclairé ($n = 10$), 2 d'entre eux étaient dans l'incapacité à réaliser le suivi à cause de l'évolution de leur maladie ($n = 2$), un patient a déménagé ($n = 1$) et un autre a repris une activité professionnelle ($n = 1$). Vingt patients étaient toujours hospitalisés ($n = 20$), 33 patients étaient suivis en hôpital de jour ($n = 33$), 58 patients étaient suivis uniquement en consultation ($n = 58$; dont 2 par un psychiatre libéral), et un n'avait aucun suivi ($n = 1$).

Concernant le suivi à un an, 61 patients ont réalisé l'évaluation ($n = 61$). Quinze patients ont été perdus de vue ($n = 15$), six ont retiré leur consentement éclairé ($n = 6$), deux étaient dans l'incapacité à réaliser le suivi à cause de l'évolution de leur maladie ($n = 2$), un patient est décédé ($n = 1$), trois avaient des données manquantes ($n = 3$), et vingt-quatre suivis sont encore en cours ($n = 24$). Sept patients étaient réhospitalisés à temps complet ($n = 7$) et 54 stabilisés ($n = 54$).

Les traitements médicamenteux ont été recueillis et appréhendés en milligrammes-équivalent chlorpromazine.

1.1. Description de la population études 1 et 2

Cent douze patients atteints de schizophrénie ($n = 112$; 88 hommes et 24 femmes) ont effectué le suivi à un mois. Ils sont âgés de 20 à 59 ans ($M = 37.98$; $SD = 9.90$) et ont un niveau socio-culturel (NSC) compris entre 6 et 17 ans ($M = 10.88$; $SD = 2.38$). La dose quotidienne de neuroleptique, convertie en équivalence chlorpromazine (CPZeq) est comprise entre 0 et 4250 mg/jour ($M = 786.04$; $SD = 706.05$). La durée de la maladie varie entre 6 mois et 41 ans ($M = 15.38$; $SD = 10.05$). Quatre-vingt-onze pourcent des patients sont célibataires, 4.5 % sont mariés ou en concubinage, 4.5 % sont divorcés, 48.2 % vivent seuls, 39.9 % vivent en couple ou avec la famille, et 12.5 % sont dans un foyer ou appartement thérapeutique.

1.2. Description de la population étude 3

Soixante-et-un patients atteints de schizophrénie ($n = 61$; 47 hommes et 14 femmes) ont effectué le suivi à un an. Ils sont âgés de 20 à 59 ans ($M = 38.34$; $SD = 10.13$) et ont un niveau socio-culturel (NSC) compris entre 7 et 17 ans ($M = 11.02$; $SD = 2.47$). La durée de la maladie varie entre 6 mois et 41 ans ($M = 16.38$; $SD = 10.42$). La dose quotidienne de neuroleptique, convertie en équivalence chlorpromazine (CPZeq) est comprise entre 0 et 2850 mg/jour ($M = 667.64$; $SD = 583.17$).

2. Outils d'évaluation

Dans un premier temps, nous avons effectué un entretien clinique afin de recueillir les informations nécessaires à l'évaluation psychopathologique. Puis, dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de la dimension émotionnelle de l'apathie.

A noter que pour l'étude 1, seuls les outils de l'évaluation de l'état psychopathologique (SANS, PANSS, CDSS) ainsi que l'évaluation de l'apathie (LARS, SANS, PANSS) ont été utilisés. En revanche, pour les études 2 et 3, l'ensemble des outils d'évaluation a été utilisé.

2.1. Evaluation de l'état psychopathologie ainsi que du fonctionnement global

The Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS ; Kay et al., 1987) (cf. Annexe C) :

La PANSS, évaluée au cours d'un entretien clinique, est une échelle composée de 30 items. Chaque item est coté sur une échelle de Likert à 7 points allant de 1 (absence) à 7 (extrême). Elle permet de mesurer les symptômes de la schizophrénie selon cinq facteurs : positif, négatif, cognitif, humeur dysphorique et excitation (Levine & Rabinowitz, 2007). Cette échelle peut également être classifiée en trois dimensions : positive, négative et psychopathologie générale. Le score total varie de 30 à 210.

The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS; Andreasen, 1989) (cf. Annexe D) :

La SANS permet d'évaluer, au cours d'un entretien clinique, la symptomatologie négative de la schizophrénie. Elle se compose de 25 items, cotés de 0 (absence) à 5 (sévère) sur une échelle à 5 points. Ces items sont regroupés selon cinq sous-dimensions : émoussement affectif, alogie, apathie, anhédonie, attention. Cependant Malla et al. (2002) ont montré que ces symptômes pouvaient être regroupés en trois facteurs : expressivité, manque de motivation (ou encore appelé apathie/avolition), et désorganisation. A noter que selon les auteurs, le facteur désorganisation ne ferait pas partie des symptômes négatifs. Le score total varie de 0 à 170.

Echelle de Dépression de Calgary pour la Schizophrénie (CDSS ; Addington, Addington & Maticka-Tyndale, 1993) (cf. Annexe E) :

La CDSS est une échelle spécifiquement développée dans la schizophrénie pour mesurer la dépression. Elle a été validée en français par Bernard, Lançon, Auquier, Reine et Addington (1998). Elle se compose de neuf items : dépression, désespoir, auto-appréciation, idées de référence associées à la culpabilité, culpabilité pathologique, dépression matinale, éveil précoce, suicide, dépression observée. Chaque score est coté de 0 (absente) à 3 (sévère). Un

score supérieur ou égal à 6 marque la présence d'apathie. L'étude de validation a montré que la CDSS est fortement corrélée à différentes échelles telles que la MADRS ou BDI ainsi qu'à l'item G6 (dépression) de la PANSS.

Echelle Global du fonctionnement (EGF, Axe V du DSM-IV-TR) (cf. Annexe F) :

L'EGF est une échelle qui permet de mesurer le fonctionnement global de l'individu. Elle est cotée de 0 (fonctionnement dextrement altéré) à 100 (fonctionnement préservé) et prend en compte le fonctionnement psychologique, social et professionnel de l'individu. L'altération du fonctionnement engendrée par les limitations physiques ou environnementales n'est pas prise en compte dans la cotation. Dix domaines de fonctionnement sont relevés et comprennent chacun deux composantes : une composante relative à la sévérité de la symptomatologie et une composante relative au fonctionnement. Par ailleurs, l'EGF permet de suivre l'évolution de l'individu au travers d'un score unique.

2.2. Evaluation de l'apathie

The Lille Apathy Rating Scale (LARS ; Sockel et al., 2006) (cf. Annexe G) :

La LARS est un entretien clinique semi-structuré qui évalue l'apathie selon une approche multidimensionnelle. Elle se compose de 33 items regroupés en neuf dimensions : activités de la vie quotidienne (AVQ), centres d'intérêt (INT), prise d'initiative (INI), intérêt pour la nouveauté (INO), efforts volontaires (EV), intensité des émotions (IE), inquiétude (I), vie sociale (VS), et capacité d'autocritique (CA). C'est neuf dimensions sont elles-mêmes associées à quatre facteurs : curiosité intellectuelle (INT, INO, EV, VS), implication émotionnelle (IE, I), activité et prise d'initiative (AVQ, INI) et capacités d'autocritique (CA). Le score obtenu à la LARS varie de [-36 ; +36]. Un patient est non apathique avec un score compris entre [-36 ; -22], a une tendance à l'apathie si le score compris entre [-21 ; -17], a une apathie modérée avec un score compris entre [-16 ; -10] et a une apathie sévère avec un score compris entre [-9 ; +36]. Chaque item, à

l'exception des items des deux premières dimensions (AVQ, INT), est coté selon une échelle dichotomique (non = 1 ; oui = -1). Un score intermédiaire de 0 est accepté quand la réponse est non classable ou que l'item est non applicable au patient. Les items des dimensions AVQ et INT sont cotés selon une échelle à 5 points pour les trois premiers items (allant de 2 à -2) et à 3 points pour les deux derniers items (allant de 1 à -1). Cette échelle présente de bonnes qualités psychométriques et une standardisation tant dans la cotation que la passation. La LARS a été validée en français auprès de 159 participants atteints de la maladie de Parkinson. Dans nos études 2 et 3, nous avons utilisé la version que nous avons validée dans la schizophrénie.

Items N2 et N4 de la PANSS (Kay et al., 1987) :

L'évaluation de l'apathie se fait en regroupant les items N2 « retrait affectif » et N4 « repli social passif/apathique » (Kiang et al., 2003).

Facteur manque de motivation de la SANS (Andreasen, 1989) :

Pour évaluer l'apathie, au travers de la SANS, nous avons décidé de prendre en compte le facteur manque de motivation. Ce dernier se compose de six items (manque d'assiduité au travail ou à l'école, anergie physique, intérêts et activités de loisirs, intérêts et activités sexuels, incapacité à vivre des relations étroites ou intimes, relations avec les amis et les collègues).

2.3. Evaluation des éléments associés à l'apathie

2.3.1. Evaluation émotionnelle de l'apathie

Les échelles suivantes permettent d'évaluer l'anhédonie : la TEPS (anhédonie anticipatoire et consommé), la RSAS (anhédonie sociale) et la sous-dimension anhédonie de la SANS.

Echelle d'Expérience Temporelle du Plaisir (EETP, Gard et al., 2006) (cf. Annexe H) :

L'EETP ou encore appelée TEPS a été adaptée en français par Favrod et al. (2009). C'est un auto-questionnaire composé de 18 items qui permet de mesurer le plaisir anticipatoire (10 items ; e.g., je me réjouis d'aller manger dehors au restaurant) et le plaisir consommé (8 items ; e.g., une tasse de thé ou de café chaud quand il fait froid est très plaisante). Ces items sont soit généraux (e.g., se réjouir d'une expérience agréable est en soi-même agréable) soit spécifiques (e.g., le son du bois qui craque dans la cheminée est très relaxant). Chaque item est coté sur une échelle de Likert à 6 points allant de 1 (très faux pour moi) à 6 (très vrai pour moi). Le score de plaisir anticipatoire varie de 10 (niveau faible de plaisir) à 60 (niveau élevé de plaisir) tandis que celui du plaisir consommé varie de 8 (niveau faible de plaisir) à 48 (niveau élevé de plaisir).

The Chapman Revised Social Anhedonia Scale (RSAS, Eckblad et al., 1982) (cf. Annexe I) :

La RSAS a été validée par Kosmadakis, Bungener, Pierson, Jouvent et Widlocher (1995) afin de mesurer le degré d'anhédonie sociale chez le sujet. C'est un auto-questionnaire composé de 40 items portant sur des activités sociales variées. Pour chaque item, le sujet répond par vrai ou faux. Le score total varie entre 0 et 40. Plus ce score est élevé, plus l'anhédonie sociale sera sévère.

Sous-dimension anhédonie de la SANS (Andreasen, 1989) :

Nous avons également choisi d'utiliser la sous-dimension anhédonie de la SANS afin d'avoir une mesure générale de l'anhédonie. Cette sous-dimension se compose de six items évaluant les activités de loisirs, sexuelles, les relations étroites intimes ainsi que les relations sociales avec les amis et les collègues.

2.3.2. Evaluation motivationnelle de l'apathie

***The Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire* (SPSRQ;**

Torrubia et al., 2001) (cf. Annexe J) :

Le SPSRQ a été réduit (45 items à l'origine) et validé en français par Lardi, Billieux, d'Acremont et Van der Linden (2008). C'est un auto-questionnaire qui mesure la sensibilité du sujet à la récompense (BAS) et à la punition (BIS). Il est composé de 35 items : 18 items mesurent la sensibilité à la punition et 17 items la sensibilité à la récompense. Chaque item est coté sur une échelle de 4 points allant de 1 (non) à 4 (oui). Le score de sensibilité à la punition varie de 17 à 68 et de sensibilité à la récompense de 18 à 72. Plus le score est élevé, plus il indique une sensibilité à la récompense ou à la punition.

B. Méthode

1. Procédure

Tous les participants ont donné leur consentement éclairé avant d'être inclus dans l'étude (cf. Annexe K). Cette recherche a été effectuée selon le code éthique de l'Association Médicale Mondiale (déclaration d'Helsinki). De plus, une note d'information leur a également été remise. Tous les participants ont été testés individuellement dans un bureau calme au sein du CHRU. Le protocole de passation était le même pour tous, à savoir :

- ✚ En premier lieu, un entretien clinique afin de recueillir les informations portant sur la psychopathologie du patient : PANSS, SANS, CDSS, EGF,
- ✚ Suivi de la LARS,
- ✚ Et enfin les auto-questionnaires : TEPS, RSAS, SPSRQ.

Selon la fatigabilité du patient, le protocole a été réalisé soit en une ou deux séances.

2. Méthodes statistiques

Les données ont été saisies sous Microsoft Office Excel 2007 puis traitées statistiquement avec les logiciels IBM SPSS Statistics 20 ainsi que SAS 9.3 (uniquement pour l'étude 1). A noter que le seuil de significativité a été fixé à 0.05.

Dans un premier temps, nous avons effectué des statistiques descriptives afin d'obtenir la moyenne, la variance ainsi que l'écart-type de notre groupe de participants. Puis, dans un second temps, nous avons réalisé des statistiques analytiques.

Les analyses exploratoires du skewness et du kurtosis ont montré que toutes nos variables ont été distribuées selon une loi normale. Nous avons pris en compte les valeurs absolues du skewness et du kurtosis : une valeur absolue supérieure à 3 pour le skewness est considérée comme extrême tandis qu'une valeur absolue supérieure à 10 pour le kurtosis suggère un problème (Weston & Gore, 2006). Nous avons donc utilisé des tests paramétriques pour l'analyse de nos données. A noter que selon l'étude (1, 2 et 3), différents tests statistiques paramétriques ont donc été utilisés.

Concernant *l'étude 1*, il nous semblait nécessaire de valider la LARS dans la schizophrénie.

Tout d'abord, nous avons réalisé une Analyse en Composantes Principales (ACP) avec rotation oblique de manière à obtenir une première idée de la structure factorielle. Puis à l'aide d'analyses factorielles confirmatoires, nous avons tenté de confirmer la structure qui émergeait des analyses précédentes. Avant de faire une ACP, une analyse préliminaire doit être réalisée en amont. Cette analyse préliminaire, portant sur la variance partagée entre les neuf dimensions de la LARS, a mis en évidence une mesure d'adéquation de l'échantillonnage de Kaiser-Meyer-Olkin de 0.63. L'adéquation de l'échantillonnage révèle des solutions factorielles stables. Chacune des dimensions présentent donc une adéquation de l'échantillonnage suffisante. Nous pouvons alors réaliser une ACP.

La cohérence interne a été déterminée en utilisant le coefficient standardisé Cronbach alpha ainsi que fidélité « *split half* » entre les items et les dimensions. La fidélité inter-cotateur a été évaluée par deux cotateurs indépendants du CHRU de Montpellier pour 44 patients, en utilisant la corrélation intra-classe. La fidélité test-rest n'a pas été mesurée car nous nous attendions à une diminution de l'apathie chez les patients hospitalisés à temps plein à l'inclusion et au suivi à un mois. La validité concurrente a été évaluée en comparant l'apathie de la LARS aux facteurs de la SANS (manque de motivation, expressivité, désorganisation) ainsi que les cinq facteurs de la PANSS. Ces scores ont également été comparés au score de dépression obtenue par la CDSS. La normalité a été testée en utilisant le test de Shapiro-Wilk. Nous avons effectué des corrélations de Spearman entre les continues variables. Pour les variables binaires, nous avons utilisé le test des rangs signés de Wilcoxon.

Le gold standard choisi pour notre étude est le facteur manque de motivation de la SANS. Un seuil égal ou supérieur à 12 signifie la présence d'apathie. Nous avons choisis ce score en nous basant sur le fait qu'un score de 2 (léger) à un item de la SANS représente la présence du symptôme. Sachant que ce facteur manque de motivation comprend six items, un score total de 12 nous semblait être le cut-off le plus approprié. Afin d'établir les valeurs du cut-off de la LARS, nous avons utilisé la courbe de ROC (*Receiver Operation Characteristic*). La spécificité ainsi que la sensibilité ont été calculées pour les différentes valeurs du cut-off tant pour la valeur prédictive positive (PPV) que négative (NPV). La valeur optimale du cut-off a été déterminée par l'index de Youden [(spécificité + sensibilité) – 1].

Concernant *l'étude 2* (étude transversale de l'apathie), nous nous sommes intéressés aux associations entre apathie et anhédonie et apathie et système motivationnel. Par conséquent, nous avons effectué le test de corrélation de Pearson afin d'étudier le lien entre l'apathie et les autres

variables (plaisir sociale, anticipatoire, consommé et système de récompense-punition). A noter que, lorsque nous avons contrôlé l'effet d'une variable, nous avons utilisé un test de corrélation partiel.

Concernant *la troisième étude* (étude longitudinale de l'apathie), notre intérêt s'est porté sur les variables émotionnelles et comportementales qui pourraient prédire l'apathie.

Dans un premier temps, nous avons réalisé des analyses préliminaires. Nous avons exploré les corrélations entre les suivis à un mois et à 12 mois, en effectuant un test de corrélation de Pearson, afin d'explorer les corrélations entre l'apathie et les autres variables. A noter que, lorsque nous avons contrôlé l'effet d'une variable, nous avons utilisé un test de corrélation partiel. Les variables qui ne corrôlaient pas avec l'apathie seront exclues du modèle de régression multiple hiérarchique (réalisé dans un second temps).

Dans un second temps, nous avons effectué une régression multiple hiérarchique. Cette méthode permet de déterminer l'ordre d'entrée des variables dans le modèle de régression à l'aide de la mise en place des blocs de variables qui sont entrés de manière hiérarchisée dans le modèle. Les résultats obtenus indiqueront l'apport de chaque bloc en terme de pourcentage de variance expliquée (R^2). Dans la régression multiple hiérarchique, l'apathie et ses facteurs à un an ont été rentrés, chacune d'entre elles dans des analyses séparées, en tant que variable dépendante (VD). Pour le modèle 1 (apathie à un an), le traitement à un mois et l'anhédonie sociale à un mois ont été introduit en tant que variables indépendantes (VI) dans le bloc 1. Le score total de l'apathie à un mois a quant à lui été rentré dans le bloc 2. Concernant le facteur nouveauté et vie sociale à un an du modèle 2, l'anhédonie sociale a été rentrée dans le bloc 1, tandis que le facteur nouveauté et vie sociale à un mois a été introduit dans le bloc 2. En ce qui concerne le modèle 3 (facteur implication comportementale à un an), les variables dépression, anhédonie sociale et sensibilité à la punition du suivi à un mois ont été rentrées dans le bloc 1. Le facteur implication comportementale à un mois a été introduit dans le bloc 2. Pour le modèle

4 (facteur implication émotionnelle à un an), l'âge a été entré dans le bloc 1 et le facteur implication émotionnelle à un mois a été introduit dans le bloc 2. Enfin, pour le modèle 5 (facteur capacités de jugement à un an), le plaisir anticipatoire a été introduit dans le bloc 1 et le facteur capacités de jugement à un mois dans le bloc 2.

Globalement, la tolérance ainsi que la valeur de la variance du facteur d'inflation ont été calculées afin de vérifier les problèmes de multicollinéarité. En se basant sur les données de la littérature, tout modèle avec une tolérance de 0.1 indique une multicollinéarité (Cohen et al., 2003). Par ailleurs, il n'existe pas de cut-off précis ; par conséquent, Allison (1999) suggère que la tolérance devient problématique quand elle atteint un seuil de 0.40.

Afin de vérifier la présence de valeurs extrêmes, nous nous sommes intéressés aux distances de Mahalanobis. En s'appuyant sur les recommandations de Tabachnick et Fidell (2001), deux valeurs extrêmes ont été retrouvées. L'exclusion de ces deux valeurs extrêmes n'a eu aucun impact sur le résultat final. Par conséquent, les données de l'échantillon complet sont présentées. Par ailleurs, un certain nombre de réponses extrêmes est toujours toléré. Par conséquent, c'est également pour cette raison que nous avons décidé de ne pas exclure ces données extrêmes. De plus, d'autres analyses mesurant les réponses extrêmes (Distance de Cook et Diagnostic des observations) n'ont pas mis en évidence la présence significative de réponses extrêmes qui pourrait influencer les résultats.

Avant de réaliser les analyses de régression, nous avons vérifié les pré-requis suivants : la normalité, la linéarité, l'homéodasticité, l'indépendance des erreurs et de la variable prédite ainsi que la distribution normale des résiduels. La distribution normale des résiduels ne montre pas de déviation majeure. Les résiduels suivent donc également une loi normale. Concernant l'homéodasticité, la variance des valeurs résiduelles est similaire à tous les niveaux de la variable indépendante. En effet, le « *scatreplot* » des résiduels standardisés montre que les résiduels sont quasiment distribués de manière rectangulaire, avec la plupart des scores situés au centre (autour de 0). Concernant le « *normal plot* » des valeurs observées versus prédites, les

points sont quasiment distribués autour de la ligne diagonale. Par ailleurs, les analyses du test de Durbin-Watson ne révèlent pas de majeure déviation de l'indépendance des erreurs.

IV. Résultats

A. Résultats descriptifs

Dans un premier temps, une analyse descriptive simple a été réalisée sur l'ensemble de la population et cela pour chacune de nos trois études. Cette description a porté sur les données socio-démographiques (âge, niveau socio-culturel (NSC), sexe) et cliniques (traitements médicamenteux en équivalence chlorpromazine (CPZeq), et scores obtenus aux différentes échelles). Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm déviation standard (SD) pour les variables quantitatives et en pourcentage pour la variable sexe (variable qualitative).

Le tableau 13 ci-dessous donne un descriptif socio-démographique et clinique de notre population pour les trois études.

Tableau 13

Données démographiques et cliniques des participants des trois études

	Etudes 1 et 2	Etude 3
	SZ (n = 112)	(n = 61)
Age ^a	37.98 (9.90)	38.34 (10.13)
Femme/Homme (% de femmes)	24/88 (27%)	14/47 (30 %)
NSC (nombre d'années d'étude) ^a	10.88 (2.38)	11.02 (2.47)
Durée de la maladie ^a	15.38 (10.05)	16.37 (10.42)
CPZeq (mg/jour) ^a	786.04 (706.05)	667.64 (583.17)
CDSS score ^a	3.65 (3.74)	5.0 (3.81)
EGF score ^a	51.8 (10.24)	52.18 (11.41)

	Etudes 1 et 2	Etude 3
	SZ (n = 112)	(n = 61)
PANSS^a		
Positive	15.28 (6.43)	14.6 (6.73)
Negative	17.87 (5.78)	16.27 (4.58)
Psychopathologie Générale	34.31 (7.25)	31.7 (8.26)
Apathy ^b	6.59 (2.04)	6.4 (2.10)
SANS^a		
Manque de motivation	11.85 (5.54)	14.21 (7.27)
Expressivité	12.67 (7.63)	10.43 (7.13)
Désorganisation	4.50 (3.30)	3.30 (2.86)
Sous-dimension Anhédonie	11.0 (4.55)	8.39 (3.78)
LARS^a		
Score total	-18.16 (7.28)	-18.26 (7.47)
Facteur NVS	-4.5 (2.8)	-4.44 (2.88)
Facteur IC	-3.38 (3.52)	-3.49 (3.62)
Facteur IE	-1.81 (1.47)	-1.87 (1.45)
Facteur CJ	-3.37 (1.86)	-3.72 (1.96)
Anhédonie sociale score ^a	14.25 (6.01)	13.51 (5.92)
TEPS^a		
Consommé	34.91 (6.80)	33.51 (8.69)
Anticipatoire	41.92 (8.54)	41.16 (11.14)
SPSRQ^a		
Punition	53.17 (10.21)	45.92 (11.58)
Récompense	41.32 (8.79)	37.96 (10.61)

Note. a = moyenne (écart-type) ; b = somme items N4 et N2 ; NVS = nouveauté et vie sociale ; IC = implication comportementale ; IE = implication émotionnelle ; CJ = capacités de jugement

B. Résultats analytiques

1. Etude 1 : Validation de la LARS dans la schizophrénie

Structure factorielle de la LARS

L'ACP a été effectué sur les neuf dimensions de la LARS afin de déterminer la structure factorielle de l'échelle. Elle a mis en évidence quatre facteurs avec un « *eigenvalues* » proche de 1. Ces quatre facteurs ont également été confirmés à travers le « *scree test* » et ils expliquent 62.5 % du modèle. Le premier facteur contribue à 23 % de la variance, le second facteur à 16.7 % de la variance, le troisième facteur à 12.7 % de la variance et le dernier facteur à 10.1 % de la variance.

Les coefficients de corrélation de Spearman entre les dimensions de la LARS et le score global étaient autour de $r = 0.3$ ($p < 0.001$), à l'exception de la dimension centre d'intérêt ($r = 0.24$, $p = 0.01$). La matrice de corrélations entre les neuf dimensions montre des coefficients compris entre -0.002 à 0.34 (entre AVQ et INO) et 0.36 (entre EV et INI). Sachant que les dimensions ne sont pas indépendantes, il est donc préférable d'utiliser une rotation oblique.

Le taux de saturation factorielle standardisée des dimensions, après avoir effectué une rotation oblique (rotation = oblimin) est représenté dans le tableau 14 et correspond à 0.4. Le facteur 1 nommé nouveauté et vie sociale regroupe deux dimensions INO et VS. Le facteur 2 implication comportementale regroupe également deux dimensions INI et EV. Le facteur 3 implication émotionnelle regroupe une dimension IE. Enfin le facteur 4 capacités de jugement réfère aux dimensions INT et CA. Les deux dimensions AVQ et I ont obtenu un taux de saturation factorielle élevé à deux facteurs (1 et 3). De ce fait, elles n'ont été incluses dans aucun facteur. Les coefficients de corrélation entre les quatre facteurs obliques étaient faibles

bien que nous ayons trouvé une corrélation positive et significative entre les facteurs nouveauté et vie sociale et implication comportementale.

Tableau 14

Saturations factorielles obtenues après une rotation oblique et les analyses de corrélations entre les facteurs

	Facteur 1 NVS (INO+VS)	Facteur 2 IC (INI+EV)	Facteur 3 IE (IE)	Facteur 4 CJ (INT+CA)
Saturations Factorielles¹ :				
AVQ	.589	.118	.518	.104
INT	-.035	.285	.117	.742
INI	-.031	.856	-.114	-.112
INO	.669	.094	-.184	.119
EV	.112	.662	.248	.192
IE	.001	.019	.838	.098
I	.323	.211	.372	.259
VS	.786	-.110	.303	-.113
CA	-.075	.294	.045	-.732
Corrélations entre les facteurs obliques² :				
Facteur 1 NVS	1.000	.285	.126	.118
Facteur 2 IC		1.000	.123	.117
Facteur 3 IE			1.000	.048
Facteur 4 CJ				1.000

Note. ¹ corrélations qui déterminent les clusters des facteurs obliques; ²corrélations significatives de Spearman entre les facteurs ($p < 0.01$); AVQ = activités de la vie quotidienne; INT = centres d'intérêt; INI = prise d'initiative; INO = intérêt pour la nouveauté; EV = efforts volontaires; IE = intensité des émotions; I = inquiétude; VS = vie sociale; CA = capacité d'autocritique; NVS = nouveauté et vie sociale; IC = implication comportementale; IE = implication émotionnelle; CJ = capacités de jugement

Qualités psychométriques de la LARS

La cohérence interne entre les neuf dimensions, mesurée par l'alpha Cronbach, est de 0.53. L'alpha Cronbach donne un coefficient de fidélité « split-half » de 0.34. Une fois corrigé par le Spearman-Brown « *prophecy formula* », il atteint 0.51.

La fidélité inter-cotateur a été calculée pour 44 patients. L'analyse de variance à mesures répétées (ANOVA) n'a mis en évidence aucune différence significative entre les scores réalisés par les deux cotateurs ($F < 0.13$, NS). Le coefficient de corrélation intraclasse est de 0.95, ce qui correspond à un niveau élevé de fidélité.

La validité concurrente entre les facteurs de la LARS, de la SANS, de la PANSS, de la symptomatologie dépressive et du fonctionnement global sont représentés dans le tableau 15. Les coefficients de corrélation sont relativement faibles dans l'ensemble. Les facteurs 1 (nouveau et vie sociale) et 2 (implication comportementale) sont positivement et significativement corrélés avec le facteur manque de motivation de la SANS, et le facteur négatif de la PANSS. Seul le facteur 1 nouveau et vie sociale est corrélé au facteur expressivité de la SANS. Et seul le facteur 4 capacités de jugement est corrélé au facteur désorganisation de la SANS.

Tableau 15

Coefficients de corrélation de Spearman entre les facteurs de la LARS, de la PANSS, de la SANS et le score de dépression

	LARS				Score T
	Facteur 1 NVC	Facteur 2 IC	Facteur 3 IE	Facteur 4 CJ	
SANS					
Facteur M	.437**	.320 **	.018	.101	.471**
Facteur Ex	.272 *	.067	.020	.161	.237 *
Facteur Des	.138	.177	-.139	.196 *	.158
Score T	.385 **	.272 *	-.021	.193 *	.411**
PANSS					
Facteur NS	.294 *	.273 *	.050	.172	.391 **
Facteur CS	.033	.039	-.032	.099	.042
Facteur HD	.109	.130	.027	-.044	.087
Facteur PS	.021	.063	-.037	.097	.050
Facteur Ex	-.128	-.047	-.065	-.002	-.075
CDSS	.212 *	.365 **	.092	-.00	.329 **

Note. * $p < .05$; ** $p < .001$; facteur M = manque de motivation; facteur Ex = expressivité; facteur CS = symptômes cognitifs; Score T = score total; facteur NS = symptômes négatifs; facteur HD = humeur dysphorique; facteur PS = symptômes positifs; facteur Ex = excitation; NVS = nouveau et vie sociale; IC = implication comportementale; IE = implication émotionnelle; CJ = capacités de jugement

Cut-off de la LARS au travers de la courbe de ROC

L'analyse de la courbe de ROC est représentée dans la figure 7. Elle met en évidence une surface sous la courbe de ROC de 0.73 et montre que le score total de la LARS présente une prédiction modérée à optimale de l'apathie définie par le facteur manque de motivation de la SANS avec un cut-off \geq à 12. Les trois meilleures valeurs du cut-off, selon l'index maximum de Youden sont répertoriées dans le tableau 16. Ces valeurs sont représentées avec les valeurs obtenues à la sensibilité, spécificité, et la prédiction positive avec une prévalence de 51.8 %. Un cut-off à - 18 nous a paru être le meilleur compromis entre la spécificité et la sensibilité. Avec une prévalence de l'apathie à 51.8 %, obtenu au facteur manque de motivation de la SANS dans notre population, nous avons une PPV de 69.8 % et une NPV à 64.4 %.

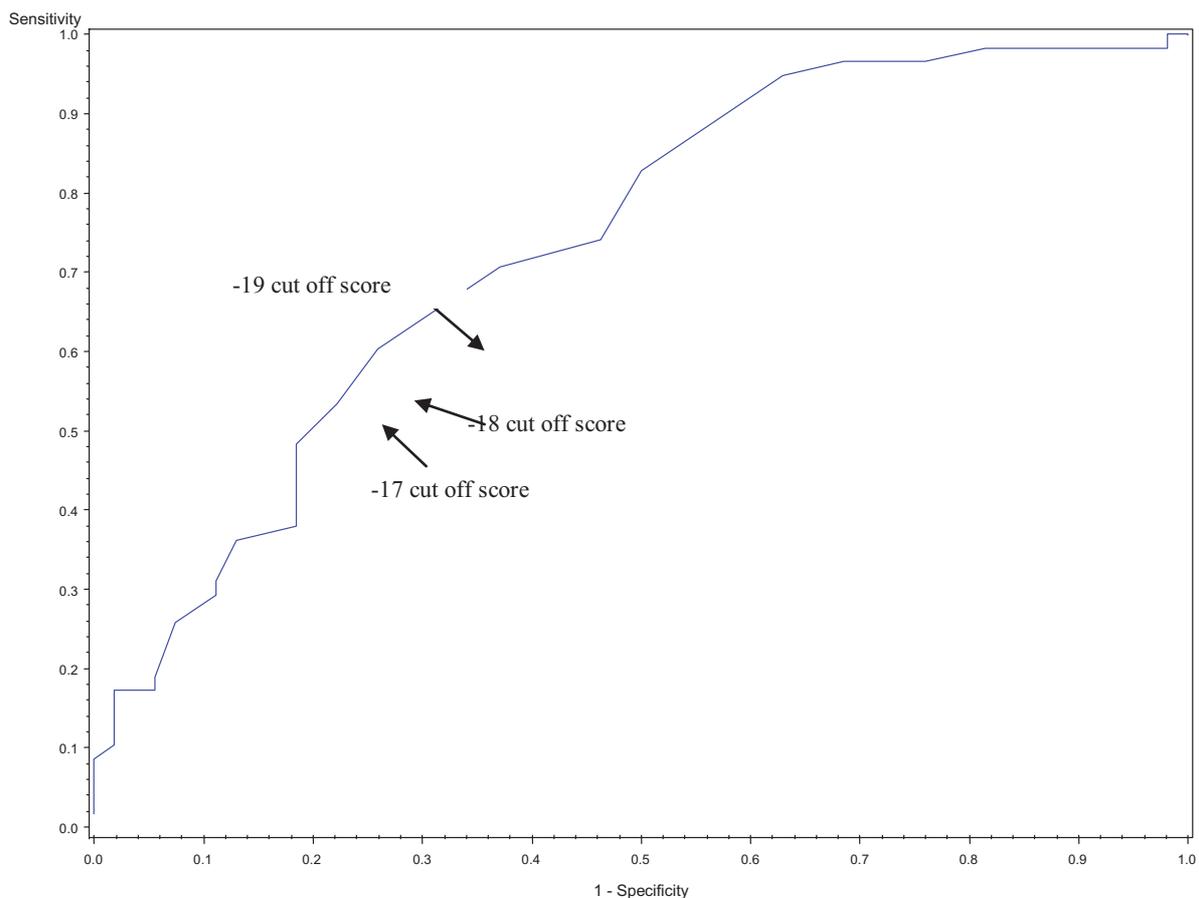


Figure 7 - Courbe de ROC et cut-off de la LARS

Tableau 16

Meilleurs cut-off de la LARS

LARS cut-off scores	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
- 17	60.3	74.1	71.4	63.5
- 18	63.8	70.4	69.8	64.4
- 19	70.7	63.0	67.2	66.7

2. Etude 2 : Etude transversale de l'apathie dans la schizophrénie: associations entre anhédonie, système de motivation et apathie

Afin d'étudier les associations qui existent avec l'apathie, nous nous sommes intéressés aux relations entre apathie et anhédonie anticipatoire et consommée, apathie et anhédonie sociale et enfin, entre apathie et système de récompense-punition.

Pour tester nos hypothèses, nous avons fait des analyses de corrélation de Pearson :

- ✚ H1 : l'apathie serait corrélée à l'anhédonie sociale et anticipatoire,
- ✚ H2 : l'apathie sera liée au BAS et au BIS.

2.1. Analyses de corrélations préliminaires

Avant de faire des analyses de corrélation entre apathie et anhédonie, et apathie et système de récompense-punition, nous avons commencé par faire des analyses de corrélation de Pearson préliminaires afin de savoir s'il était nécessaire de contrôler l'effet de certaines variables.

Les corrélations ont porté sur le score total de la LARS ainsi que les quatre facteurs de la LARS avec le score total de dépression, de CPZeq, du NSC et de l'âge. Le tableau 17 permet de voir s'il existe des corrélations entre l'apathie (score total et quatre facteurs de la LARS) et les variables dépression, CPZeq, NSC et âge.

Tableau 17

Corrélations entre les scores de la LARS et le traitement, la dépression, le NSC et l'âge

	Facteur 1	Facteur 2	Facteur 3	Facteur 4	Score
	NVC	IC	IE	CJ	Total
CPZeq	-.072	.217*	.085	-.012	.114
Dépression	.261**	.358**	.100	-.053	.364**
NSC	-.109	-.193*	.052	-.240*	-.210*
Age	.196*	-.050	.062	.085	.115

Note. * $p < .05$; ** $p < .001$; NVC = nouveauté et vie sociale; IC = implication comportementale; IE = implication émotionnelle; CJ = capacités de jugement.

Comme nous pouvons le voir dans le tableau 17 (ci-dessus), le traitement (CPZeq) est uniquement corrélé significativement avec le facteur implication comportementale de la LARS ($r = .217$). La variable âge est corrélée significativement uniquement avec le facteur nouveauté et vie sociale ($r = .196$). Par conséquent, pour ces deux variables âge et CPZeq, il ne nous semble pas nécessaire de contrôler leur effet.

En revanche, pour les variables dépression et NSC, nous avons trouvé différentes corrélations significatives avec les facteurs de la LARS et le score total.

En effet, la dépression corrèle fortement et positivement avec le score total de la LARS ($r = .364$), et les facteurs nouveauté et vie sociale ($r = .261$) et implication comportementale ($r = .358$). Plus le score de dépression est élevé, plus le score d'apathie le sera aussi.

Le NSC, quant à lui, corrèle négativement avec le score total de la LARS ($r = -.210$), et les facteurs capacités de jugement ($r = -.240$) et implication comportementale ($r = -.193$). Plus le participant aura un NSC faible, plus il sera apathique.

Par conséquent, suite à ces résultats, nous avons décidé de contrôler l'effet de la dépression et du NSC pour les prochaines corrélations et cela pour les facteurs et le score total de la LARS concernés.

A noter que le facteur implication émotionnelle ne corrèle significativement avec aucune des variables. Par conséquent, pour ce facteur, les variables âge, NSC et CPZeq ne seront pas contrôlées.

Par ailleurs, afin de voir s'il existe un effet du sexe sur les scores d'apathie de la LARS (facteurs et score total) nous avons effectué un test *t* de student. Le tableau 18 est un récapitulatif du test *t* de student entre le sexe et les scores d'apathie de la LARS (facteurs et score total). Comme nous pouvons le voir, il n'existe aucune différence significative entre le sexe et les scores de la LARS.

Tableau 18

Test t de student entre les scores d'apathie de la LARS et le sexe

	Test <i>t</i> de student				95% Confidence Interval of the Difference	
	t (df)	<i>p</i>	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
NVS	-.571 (110)	.569	-.371	.650	-1.66	.918
IC	.311 (110)	.757	.254	.817	-1.37	1.87
IE	1.17 (110)	.243	.398	.339	-.274	1.07
CJ	.395 (110)	.693	.170	.431	-.684	1.02
Score Total	.392 (110)	.696	.659	1.68	-2.68	4.00

Note. * $p < .05$; ** $p < .001$; NVS = nouveauté et vie sociale ; IC = implication comportementale ; IE = implication émotionnelle ; CJ = capacités de jugement

Nous allons maintenant nous intéresser aux différentes variables (anhédonie et système de récompense-punition) en lien avec l'apathie.

2.2. Corrélations entre apathie et anhédonie

Nous avons effectué des corrélations partielles lorsque nous avons contrôlé la dépression et le NSC pour le score total de la LARS et les facteurs implication comportementale, nouveauté et vie sociale et capacités de jugement et une corrélation de Pearson uniquement pour le facteur implication émotionnelle.

Le tableau 19 est un récapitulatif des corrélations entre apathie et anhédonie.

Tableau 19

Corrélations entre apathie (LARS) et anhédonie sociale, plaisir anticipatoire et consommé

	NVS	IC	IE	CJ	Score T
Anh Soc RSAS	.047**	.235*	.168	.107	.426**
Anh SANS	.249*	-.003	.020	.010	.170
Plaisir Cons	-.171	-.102	-.080	.099	-.106
Plaisir Ant	-.240*	-.050	-.180	.130	-.106

Note. * $p < .05$; ** $p < .001$; Plaisir Cons = plaisir consommé; Plaisir Ant = plaisir anticipatoire; Anh Soc RSAS = anhédonie sociale Chapman; NVS = nouveauté et vie sociale; IC = implication comportementale; IE = implication émotionnelle; CJ = capacités de jugement; Score T = score total.

Facteur implication comportementale et Score total de la LARS :

Après avoir contrôlé la dépression et le NSC, nous obtenons une forte corrélation positive entre l'anhédonie sociale et le facteur implication comportementale de la LARS ($r = .235$) et également une forte corrélation positive entre l'anhédonie sociale et le score total de la LARS ($r = .426$). Plus le patient présentera une anhédonie sociale, plus il sera apathique.

Facteur nouveauté et vie sociale de la LARS :

Après contrôle de la dépression, les analyses montrent une forte corrélation positive entre le facteur nouveauté et vie sociale et l'anhédonie sociale ($r = .047$). Une association positive est également obtenue entre ce facteur et l'anhédonie mesurée par la SANS ($r = .249$). Et pour finir, il est également corrélé négativement avec le plaisir anticipatoire ($r = -.240$). Plus le patient ressentira du plaisir de type anticipatoire, moins il sera apathique.

Facteur capacités de jugement de la LARS :

Après contrôle du NSC, aucune corrélation significative n'est obtenue entre le facteur capacités de jugement de la LARS et les autres variables (anhédonie sociale, anhédonie SANS, plaisir consommé et anticipatoire).

Facteur implication émotionnelle de la LARS :

De même, nos analyses ne montrent aucune corrélation significative entre le facteur implication émotionnelle de la LARS et les autres variables (anhédonie sociale, anhédonie SANS, plaisir consommé et anticipatoire).

En résumé :

Nos résultats montrent une prédominance du facteur nouveauté et vie sociale de la LARS dans la schizophrénie. Les corrélations avec les variables émotionnelles sont importantes. En revanche, nous observons une absence de corrélation significative entre les variables émotionnelles et les facteurs implication émotionnelle et capacités de jugement.

Nous allons maintenant nous intéresser aux associations entre apathie et système de récompense – punition.

2.3. Corrélations entre apathie et système de récompense -punition

Afin de tester notre deuxième hypothèse, nous allons donc effectuer des corrélations entre les facteurs de la LARS, le score total de la LARS et l’auto-questionnaire SPSRQ.

Lorsque les variables dépression et NSC ont été contrôlées, nous avons utilisé un test de corrélation partielle. Dans le cas contraire, nous avons fait un test de corrélation de Pearson. Le tableau 20 est un récapitulatif des corrélations obtenues entre apathie et sensibilité à la récompense - punition.

Tableau 20

Corrélations entre apathie (LARS) et sensibilité à la récompense - punition

	NVS	IC	IE	CJ	Score T
SPSRQ Récompense	-0.212*	.012	-.081	.125	-.026
SPSRQ Punition	.126	.291*	.124	.121	.182

Note. * $p < .05$; ** $p < .001$; NVS = nouveauté et vie sociale ; IC = implication comportementale ; IE = implication émotionnelle ; CJ = capacités de jugement ; Score T = score total.

Facteur implication comportementale et Score total de la LARS :

Après avoir contrôlé la dépression et le NSC, nous avons une corrélation positive entre le facteur implication comportementale et la sensibilité à la punition ($r = .291$). Aucune corrélation significative n'est retrouvée entre le facteur implication comportementale et la sensibilité à la récompense et entre le score total de la LARS et la sensibilité à la récompense et à la punition.

Facteur nouveauté et vie sociale de la LARS :

Après contrôle de la dépression, les analyses montrent une corrélation négative entre le facteur nouveauté et vie sociale et la sensibilité à la récompense ($r = -.212$). Aucune corrélation significative n'a été retrouvée avec la sensibilité à la punition.

Facteur capacités de jugement de la LARS :

Après contrôle du NSC, aucune corrélation significative n'est obtenue entre le facteur capacités de jugement de la LARS et les scores obtenus au SPSRQ (punition et récompense).

Facteur implication émotionnelle de la LARS :

De même, nos analyses statistiques n'ont montré aucune corrélation significative entre le facteur implication émotionnelle de la LARS et les scores obtenus au SPSRQ (punition et récompense).

En résumé :

Les corrélations significatives concernent uniquement les facteurs implication comportementale et nouveauté et vie sociale.

2.4. Analyses complémentaires

Pour finir, nous avons souhaité savoir si l'apathie était corrélée aux autres symptômes de la schizophrénie. Nous avons effectué des corrélations de Pearson entre les scores de la LARS (quatre facteurs et score total) et les symptômes positifs (PANSS), la dimension

psychopathologie générale (PANSS) et les facteurs désorganisation et expressivité (SANS).
Le tableau 21 est un récapitulatif des analyses de corrélations.

Tableau 21

Corrélations entre apathie et dimensions symptômes positifs, psychopathologie générale, et les facteurs désorganisation et expressivité

	NVS	IC	IE	CJ	Score T
PANSS POS	.020	.128	-.086	.099	.102
PANSS PG	.141	.156	-.015	.046	.210*
SANS DES	.082	-.005	-.023	.079	.078
SANS EXP	.153	-.47	.035	.068	.148

*Note.** $p < .05$; ** $p < .001$; PANSS POS : symptômes positifs ; PANSS PG : la dimension psychopathologie générale ; SANS DES : facteur désorganisation ; SANS EXP : facteur expressivité ; NVS = nouveauté et vie sociale ; IC = implication comportementale ; IE = implication émotionnelle ; CJ = capacités de jugement ; Score T = score total.

Aucune corrélation significative n'est retrouvée entre les facteurs de la LARS et les symptômes positifs, la dimension psychopathologie générale et les facteurs expressivité et désorganisation. Seule une corrélation positive est relevée entre le score total de la LARS et la dimension psychopathologie générale de la PANSS ($r = .210$).

3. Etude 3 : Etude longitudinale de l'apathie dans la schizophrénie: évolution et facteurs prédicteurs de l'apathie

Dans **notre troisième étude**, nous avons souhaité nous intéresser au caractère de l'apathie (trait ou état) et aux variables qui pourraient prédire l'apathie à un an. Dans un premier temps, nous avons effectué des analyses descriptives de l'évolution de l'apathie. Puis dans un second temps, dans une première partie, nous avons réalisé des analyses de corrélation afin de déterminer quelles sont les variables qui corréleront avec l'apathie à un an (score total et quatre facteurs de la

LARS). Puis dans une seconde partie, en fonction des corrélations obtenues, nous avons proposé différents modèles de régression multiple hiérarchique.

Nos hypothèses étaient les suivantes :

- ✚ Hypothèse 1 : Au suivi à un an, nous nous attendons à retrouver des patients avec une apathie trait.
- ✚ Hypothèse 2 : L'anhédonie sociale et anticipatoire ainsi que le système de récompense-punition prédiraient l'apathie.

3.1. Analyses de comparaison : Apathie trait ou état

Nous avons souhaité comparer l'apathie entre les suivis à un mois et à un an afin de voir si l'apathie avait un caractère persistant (trait) ou pas (état).

Hypothèse 1 : Au suivi à un an, nous nous attendons à retrouver des patients avec une apathie trait.

Les résultats que nous avons obtenus sont les suivants (cf. Tableau 22 et Figures 8 et 9) :

Tableau 22

Apathie à 1 et 12 mois

	Suivi à 1 mois		Suivi à 1 an :				
	NA	AP	NA	AP	TNA	AP Trait	AP Etat
Patients (%)	44.3	55.7	50.8	49.2	31.1	36.1	32.8

Note. NA = non apathique ; AP = apathique ; TNA = toujours non-apatihique (non apathique à 1 et 12 mois) ; AP trait = apathique à 1 et 12 mois ; AP Etat = variation de l'apathie entre 1 et 12 mois (patients apathiques à 1 mois et non à 12 mois et inversement).

Au suivi à un mois (cf. Figure 8) :

- ✚ 44.3 % des patients (n = 27/61) sont non-apatihiques.
- ✚ 55.7 % des patients (n = 34/61) sont apathiques.

Au suivi à un an (cf. Figures 8 et 9) :

- ✚ 50.8 % des patients (n = 31/61) sont non-apathiques.
- ✚ 49.2 % des patients (n = 30/61) sont apathiques.
- ✚ 31.1 % des patients (n = 19/61) sont toujours non-apathiques.
- ✚ 36.1 % des patients (n = 22/61) sont toujours apathiques (apathie trait).
- ✚ 32.8 % des patients (n = 20/61) ont une variation dans leur état d'apathie (apathie état).

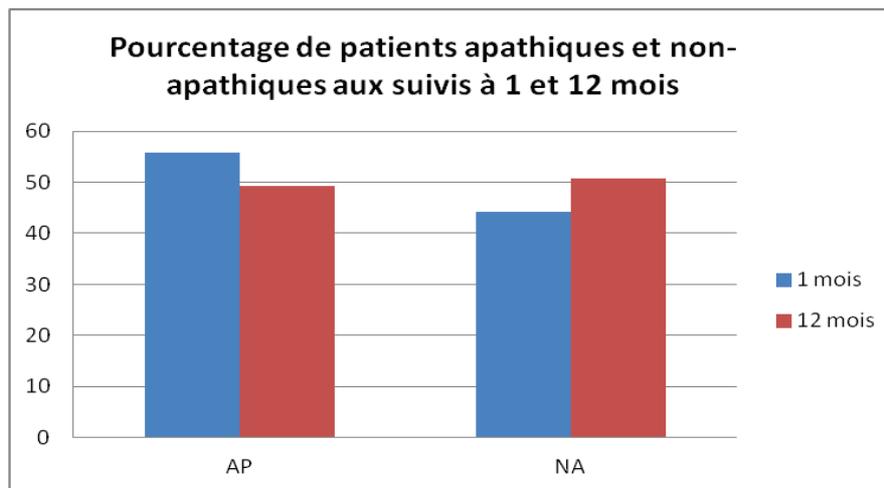


Figure 8 - Patients apathiques et non-apathiques (en %) aux suivis à 1 et 12 mois

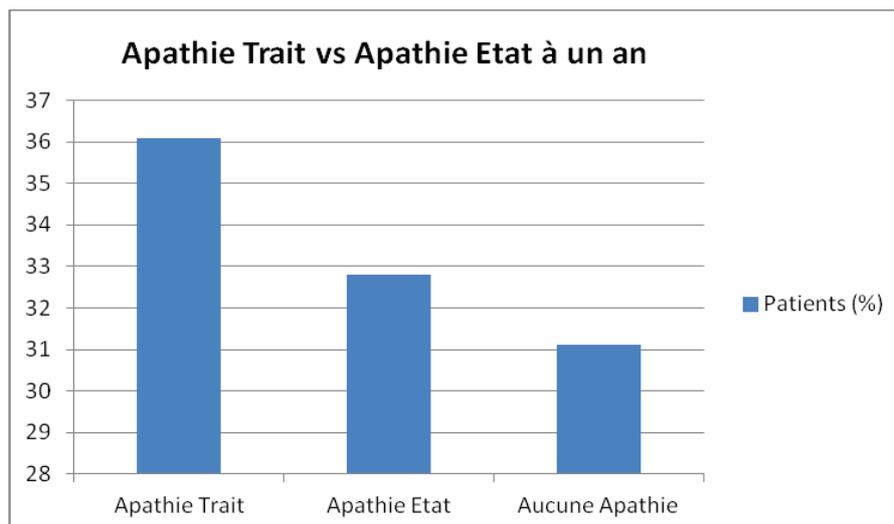


Figure 9 - Patients (en %) ayant une apathie état vs une apathie trait

3.2. Analyses de corrélation : comparaison entre le suivi à 1 mois et à 12 mois

Nous avons utilisé le test de corrélation de Pearson afin de comparer les variables du suivi à un mois et aux variables de l'apathie à 12 mois (score total et quatre facteurs de la LARS).

Les variables du suivi à un mois qui ont été testées sont les suivantes :

Age	Anhédonie SANS	Nouveauté et vie sociale à 1 mois
NSC	Plaisir Consommé	Implication comportementale à 1 mois
Dépression	Plaisir Anticipation	Implication émotionnelle à 1 mois
CPZeq	Sensibilité à la Punition	Capacités de jugement à 1 mois
Anhédonie sociale (RSAS)	Sensibilité à la Récompense	Score Total LARS à 1 mois

Le Tableau 23 donne un récapitulatif des résultats de nos analyses de corrélations

Tableau 23

Résumé des analyses de corrélations entre les scores de la LARS à 1 an et les variables à 1 mois

	NVS à V12	IC à V12	IE à V12	CJ à V12	Score T à V12
Dépression V1	.188	.329**	.042	-.141	.216
CPZeq V1	-.200	-.223	-.035	-.034	-.281*
NSC	-.228	-.163	.112	.082	-.143
Age	.250	-.069	-.325*	.003	.038
NVS à V1	.637**	.381**	.002	.178	.517**
IC à V1	.077	.617**	.249	.100	.385**
IE à V1	.174	.049	.394**	.133	.239
CJ à V1	-.008	.155	.196	.215	.179
Score T à V1	.378**	.617**	.220	.230	.584**
Anh soc V1	.374**	.273*	.224	.250	.468**
Anh SANS V1	.160	.050	.029	-.097	.042
Plaisir Cons V1	-.120	.054	-.076	-.097	-.046
Plaisir Ant V1	-.204	.100	-.028	-.267*	-.132
Punition V1	-.010	.256*	.044	-.006	.116
Récompense V1	-.186	.167	-.005	-.034	.008

Note. * $p < .05$; ** $p < .001$; V1 = visite à 1 mois ; V12 = visite à 12 mois ; NVS = nouveauté et vie sociale ; IC = implication comportementale ; IE = implication émotionnelle ; CJ = capacités de jugement ; Score T = score total de la LARS ; Plaisir cons = plaisir consommé ; Plaisir ant = plaisir anticipatoire ; Anh soc = anhédonie sociale ; Anh = anhédonie.

Score total de la LARS à 12 mois :

Les analyses mettent évidence une corrélation négative entre le score total d'apathie à 12 mois et le traitement CPZeq à un mois ($r = -.281$). Les variables anhédonie sociale à un mois ($r = .468$) et score total d'apathie à un mois ($r = .517$) sont fortement associées positivement au score total d'apathie à 12 mois.

Facteur implication comportementale de la LARS à 12 mois:

Concernant le facteur implication comportementale de la LARS à 12 mois, nous pouvons noter une forte corrélation positive entre le score obtenu à ce facteur et le score de dépression à un mois ($r = .329$). Ce facteur est également associé positivement au score d'anhédonie sociale à un mois ($r = .273$), au score du facteur implication comportementale à un mois ($r = .617$) ainsi qu'à la sensibilité à la punition ($r = .256$).

Facteur nouveauté et vie sociale de la LARS à 12 mois :

Nous retrouvons une forte association positive entre le score obtenu au facteur nouveauté et vie sociale de la LARS à 12 mois et celui obtenu à un mois ($r = .637$). Ce facteur est également fortement corrélé positivement avec le score d'anhédonie sociale à un mois ($r = .374$).

Facteur capacités de jugement de la LARS à 12 mois :

Le facteur capacités de jugement à 12 mois est uniquement corrélé négativement avec le score de plaisir anticipatoire à un mois ($r = -.267$).

Facteur implication émotionnelle de la LARS à 12 mois :

Enfin, le facteur implication émotionnelle de la LARS à 12 mois est associé négativement à l'âge ($r = -.325$) et positivement au facteur implication émotionnelle de la LARS à un mois ($r = .394$).

3.3. Analyses de régression : facteurs prédictifs de l'apathie

Afin de savoir si les VI du suivi à un mois peuvent prédire l'apathie et ses facteurs à un an, nous avons effectué des analyses de régression multiple hiérarchique. Les VI du suivi à un mois qui corrôlaient avec les VD (apathie score total et quatre facteurs de la LARS à un an) ont été utilisées pour les analyses de régression qui vont suivre. Le score total d'apathie de la LARS à un an ainsi que le score de chacun de ses facteurs à un an (implication comportementale, nouveauté et vie sociale, implication émotionnelle et capacités de jugement) ont été introduit séparément dans un modèle de régression avec comme VI les variables du suivi à un mois.

Modèle 1 : Score total de l'apathie à 12 mois

Dans ce premier modèle de régression multiple hiérarchique, le score total de la LARS à un an a été rentré comme VD. Le traitement CPZeq et l'anhédonie sociale à un mois (bloc 1) ainsi que le score total de la LARS à un mois (bloc 2) ont été introduits en tant que VI (cf. Tableau 24).

Tableau 24

Résumé des analyses de régressions pour le score total de l'apathie à un an

Score Total V12	B	SE	β	t	p	Tolerance
Bloc 1						
CPZeq V1	-.394	.375	-.129	-1.050	.298	.870
Anh. Soc. V1	.520	.152	.421	3.419	.001	.870
Bloc 2						
CPZeq V1	-.303	.335	-.099	-.904	.370	.866
Anh. Soc. V1	.281	.148	.228	1.901	.062	.730
Score Total V1	.481	.119	.461	4.029	.000	.800

Note. V1 = visite à 1 mois ; V12 = visite à 12 mois ; Anh.Soc. = anhédonie sociale

Dans le bloc 1, le traitement CPZeq et l'anhédonie sociale à un mois ont contribué à 20.7 % à la variance de l'apathie à 12 mois [$F(1, 58) = 8.842, p < .01$]. Après avoir ajouté l'apathie à un mois dans le bloc 2, il y a eu une amélioration de la prédiction de l'apathie à 12 mois ($R^2_{\text{change}} = .170, F(1, 57) = 16.235, p < .01$). Enfin, l'ensemble du modèle 1 a contribué à 37.2% de la variance de l'apathie à 12 mois [$F(3, 57) = 12.854, p < .01$]. Par ailleurs, les résultats ont montré que seule l'apathie à un mois prédit significativement la présence de l'apathie à 12 mois.

Modèle 2 : Facteur nouveauté et vie sociale de l'apathie à 12 mois

Dans le modèle 2 de régression multiple hiérarchique, le score du facteur nouveauté et vie sociale de la LARS à 12 mois a été rentré comme VD. L'anhédonie sociale à un mois (bloc 1) ainsi que le score du facteur nouveauté et vie sociale de la LARS à un mois (bloc 2) ont été introduits en tant que VI (cf. Tableau 25).

Tableau 25

Résumé des analyses de régressions pour le facteur nouveauté et vie sociale de LARS à un an

Nouveauté et vie sociale V12	B	SE	β	t	p	Tolerance
<i>Bloc 1</i>						
Anh. Soc. V1	.178	.057	.374	3.097	.003	1.000
<i>Bloc 2</i>						
Anh. Soc. V1	.054	.053	.114	1.022	.311	.804
Nouveauté et vie sociale V1	.627	.120	.586	5.239	.000	.804

Note. V1 = visite à 1 mois ; V12 = visite à 12 mois ; Anh.Soc. = anhédonie sociale

Dans le bloc 1, l'anhédonie sociale à un mois a contribué à 12.5 % de la variance de l'apathie à 12 mois [$F(1, 59) = 9.590, p < .01$]. Après avoir introduit le facteur nouveauté et vie sociale de la LARS à un mois dans le bloc 2, il a eu une amélioration de la prédiction du facteur nouveauté et vie sociale à 12 mois ($R^2_{\text{change}} = .276, F(1, 58) = 27.447, p < .01$). Enfin, l'ensemble du modèle 2 a contribué à 39.6 % de la variance du facteur nouveauté et vie sociale à 12 mois [$F(13,58) = 20.668, p < .01$]. Par

ailleurs, les résultats ont mis en évidence que seul le facteur nouveauté et vie sociale à un mois prédit significativement la présence du facteur nouveauté et vie sociale de l'apathie à un an.

Modèle 3 : Facteur implication comportementale de l'apathie à un an

Dans le modèle 3 de régression multiple hiérarchique, le score du facteur implication comportementale de l'apathie à 12 mois a été rentré comme VD. La dépression, l'anhédonie sociale, ainsi que le score de la sensibilité à la punition ont été introduits dans le bloc 1 comme VI. Le score du facteur implication comportementale à un mois a été entré comme VI dans le bloc 2 (cf. Tableau 26).

Tableau 26

Résumé des analyses de régressions pour le facteur implication comportementale de l'apathie à un an

Implication comportementale V12	B	SE	β	t	p	Tolerance
Bloc 1						
Dépression V1	.027	.108	.032	.254	.801	.952
Anhédonie Sociale V1	.135	.077	.226	1.763	.083	.947
Sensibilité à la Punition V1	.073	.048	.197	1.503	.138	.905
Bloc 2						
Dépression V1	-.065	.091	.078	-.716	.477	.915
Anhédonie Sociale V1	.062	.065	.103	.944	.349	.902
Sensibilité à la Punition V1	.014	.042	.038	.332	.741	.837
Implication comportementale V1	.599	.117	.595	5.135	.000	.801

Note. V1 = visite à 1 mois ; V12 = visite à 12 mois

Dans le bloc 1, la dépression, l'anhédonie sociale et la sensibilité à la punition à un mois ont seulement contribué à 6.8 % de la variance du facteur implication comportementale de la LARS à un an [$F(1,57) = 2.463, p < .01$]. Après avoir introduit le facteur implication comportementale à un mois dans le bloc 2, il y a eu une amélioration de la prédiction du facteur implication comportementale à un an ($R^2_{\text{change}} = .283, F(1, 56) = 276.372, p < .01$). Enfin, l'ensemble du modèle 3 a contribué à 39.8 % de la variance du facteur implication

comportementale à 12 mois [$F(3,56) = 9.262, p < .01$]. Par ailleurs, les résultats ont mis en évidence que seul le facteur implication comportementale à un mois prédit significativement la présence du facteur implication comportementale de l'apathie à un an.

Modèle 4 : Facteur capacités de jugement de l'apathie à un an

Dans le modèle 4 de régression multiple hiérarchique, le score du facteur capacités de jugement de la LARS à 12 mois a été entré comme VD. Le plaisir anticipatoire à un mois (bloc 1) ainsi que le score du facteur capacités de jugement de la LARS à un mois (bloc 2) ont été introduit en tant que VI (cf. Tableau 27).

Tableau 27

Résumé des analyses de régressions pour le facteur capacités de jugement de l'apathie à un an

Capacités de jugement V12	B	SE	β	t	p	Tolerance
Bloc 1						
Plaisir Ant V1	-.056	.026	.267	2.129	.037	1.000
Bloc 2						
Plaisir Ant V1	-.071	.026	.339	2.726	.008	.941
Capacités de jugement V1	.339	.142	.298	2.392	.020	.941

Note. V1 = visite à 1 mois ; V12 = visite à 12 mois ; Plaisir Ant = Plaisir anticipatoire

Dans le bloc 1, le plaisir anticipatoire à un mois a contribué à 5.6 % de la variance du facteur capacités de jugement de l'apathie à un an [$F(1,59) = 4.531, p < .05$]. Après avoir introduit le facteur capacités de jugement à un mois dans le bloc 2, il a eu une amélioration de la prédiction du facteur capacités de jugement à un an ($R^2_{\text{change}} = .083, F(1,58) = 5.722, p < .05$). Enfin, l'ensemble du modèle 4 a contribué à 12.6 % de la variance du facteur capacités de jugement à un an [$F(2,58) = 5.308, p < .01$]. Par ailleurs, les résultats ont mis en évidence que le plaisir anticipatoire et le facteur capacités de jugement à un mois prédisent significativement la présence du facteur capacités de jugement de l'apathie à un an.

Modèle 5 : Facteur implication émotionnelle de l'apathie à 12 mois

Enfin, dans le modèle 5 de régression multiple hiérarchique, le score du facteur implication émotionnelle de l'apathie à 12 mois a été rentré comme VD. L'âge (bloc 1) ainsi que le score du facteur implication émotionnelle d'apathie à un mois (bloc 2) ont été introduits en tant que VI (cf. Tableau 28).

Tableau 28

Résumé des analyses de régressions pour le facteur implication émotionnelle de l'apathie à un an

Implication émotionnelle V12	B	SE	β	t	p	Tolerance
Bloc 1						
Age	-.047	.018	-.325	-2.644	.010	1.000
Bloc 2						
Age	-.058	.016	-.399	-3.609	.001	.974
Implication émotionnelle V1	.403	.097	.458	4.143	.000	.974

Note. V1 = visite à 1 mois ; V12 = visite à 12 mois

Dans le bloc 1, l'âge a contribué à 10.6 % de la variance du facteur implication émotionnelle de l'apathie à un an [$F(1.59) = 6.990, p < .05$]. Après avoir introduit le facteur implication émotionnelle à un mois dans le bloc 2, il a eu une amélioration de la prédiction du facteur implication émotionnelle à un an ($R^2_{\text{change}} = .119, F(2. 58) = 17.163, p < .05$). Enfin, l'ensemble du modèle 5 a contribué à 20.4 % de la variance du facteur implication émotionnelle à un an [$F(3.58) = 13.034, p < .01$]. Par ailleurs, les résultats ont mis en évidence que l'âge et le facteur implication émotionnelle à un mois prédisent significativement la présence du facteur implication émotionnelle de l'apathie à un an.

V. Discussion et Conclusion des trois études

Comme nous l'avons vu précédemment dans notre revue de la littérature, la schizophrénie est une pathologie psychiatrique souvent chronique et sévère, qui présente une grande hétérogénéité interindividuelle. Cette maladie est à l'origine d'un handicap psychosocial important chez le patient et se caractérise par un ensemble de symptômes (positifs, négatifs, cognitifs, psychomoteurs et affectifs). Actuellement, il existe une persistance des symptômes négatifs avec une absence d'effets positifs des traitements médicamenteux. Par ailleurs, ces symptômes sont répertoriés dans la littérature selon deux facteurs : le facteur avolition-apathie d'une part et d'autre part le facteur expressivité. Le facteur avolition-apathie est un prédicteur important du devenir fonctionnel du patient et est fréquemment retrouvé dans la schizophrénie. Par conséquent, nous avons donc décidé de nous y intéresser. Par ailleurs, afin d'avoir une meilleure compréhension de l'apathie, il est nécessaire de l'appréhender selon une approche multidimensionnelle (cognitive, comportementale et émotionnelle). Dans cette thèse, nous avons décidé de nous intéresser à la dimension émotionnelle et comportementale de l'apathie. De plus, actuellement il existe une absence d'outils d'évaluation objectifs, standardisés, spécifiques et multidimensionnels de l'apathie validés en français et dans la schizophrénie. L'objectif de cette présente recherche (répartie en trois protocoles) était d'essayer d'apporter un éclaircissement sur ce concept d'apathie en essayant de comprendre les différentes associations qui existent avec l'apathie. De part l'absence de validation de la LARS dans la schizophrénie, nous avons donc choisi, dans un premier temps, de valider cet outil avant de nous intéresser à la dimension émotionnelle et comportementale de l'apathie. Puis, plus spécifiquement, dans un deuxième protocole, nous avons étudié les liens entre apathie et anhédonie et apathie et système de récompense-punition. Enfin, dans un troisième protocole, à travers une étude longitudinale d'une durée de un an, nous nous sommes posés la question à savoir si ces mêmes variables pouvaient prédire l'apathie.

Les résultats obtenus à travers nos trois études sont discutés maintenant séparément dans les parties suivantes avant de conclure généralement sur ces trois protocoles.

1. Discussion et conclusion de l'étude 1 : Validation de la LARS

Cette présente étude est la première à s'être intéressée à la Lille Apathy Rating Scale (LARS) auprès d'une population atteinte de schizophrénie. L'outil le plus communément utilisé pour mesurer l'apathie selon une approche multidimensionnelle dans la schizophrénie est l'Apathy Evaluation Scale (AES). Malgré le fait que l'AES mesure l'apathie de manière multidimensionnelle, cette échelle présente des limites. En effet, elle n'est pas validée en français dans la schizophrénie et il existe des lacunes dans sa passation et dans sa cotation. La LARS, échelle multidimensionnelle de l'apathie validée auprès de 159 patients français atteints de la maladie de Parkinson par Sockeel et al. (2006), vient palier à ces limites en proposant une standardisation objective (échelle structurée avec des items dichotomiques et cotations intermédiaires) tant dans sa passation que dans sa cotation. Les auteurs ont montré que cette échelle présentait de bonnes qualités psychométriques. Par ailleurs, en 2009, Zahodne et al. se sont également intéressés aux qualités psychométriques de cette échelle auprès de 71 patients américains atteints de la maladie de Parkinson. Ces auteurs ont confirmé les résultats obtenus par Sockeel et al. (2006) et ont ainsi validé la LARS en anglais dans la maladie de Parkinson. Par conséquent, la LARS a naturellement attiré notre attention. Selon nous, cette échelle apporterait une meilleure évaluation de l'apathie dans la schizophrénie d'où l'objectif de notre étude qui était d'étudier ses qualités psychométriques dans la schizophrénie afin de la valider dans cette pathologie.

1.1. Structure factorielle de la LARS

Lors de la validation de la LARS dans la maladie de Parkinson, Sockeel et al. (2006) ont montré que cette échelle était structurée en neuf dimensions (activités de la vie quotidienne,

centres d'intérêt, prise d'initiative, intérêt pour la nouveauté, efforts volontaires, intensité des émotions, inquiétude, vie sociale et capacité d'auto-critique) et quatre facteurs (curiosité intellectuelle, activité et prise d'initiative, implication émotionnelle et capacité d'autocritique). Dans notre étude, nous avons également mis en évidence la présence de quatre facteurs qui regroupent uniquement sept dimensions au lieu de neuf. Le facteur 1 nouveauté et vie sociale regroupe les dimensions intérêt pour la nouveauté et vie sociale et exclut les dimensions efforts volontaires et prise d'initiative. Le facteur 2 implication comportementale regroupent les dimensions prise d'initiative et efforts volontaires. Le facteur 3 implication émotionnelle inclut uniquement la dimension intensité des émotions. Enfin, le facteur 4 capacités de jugement se compose des dimensions centre d'intérêt et capacité d'auto-critique. Comme nous pouvons le voir, nos différents facteurs sont composés des mêmes bases que ceux de Sockeel et al. (2006) avec la présence ou l'absence d'une ou deux dimensions en plus ou en moins. En comparaison avec la maladie de Parkinson, la principale différence avec la schizophrénie porte sur le fait que dans la schizophrénie, les différentes formes d'apathie peuvent être clairement identifiées au sein des quatre facteurs. En effet, dans la structure factorielle de la LARS dans la schizophrénie, les facteurs 1 (nouveauté et vie sociale) et 4 (low self-analysis) font références à l'apathie cognitive. Le facteur 2 (implication comportementale) se réfère à l'apathie comportementale. Enfin, le facteur 3 (implication émotionnelle) correspond à l'apathie émotionnelle. Dans la maladie de Parkinson, les trois formes d'apathie ne sont pas clairement identifiées au sein des quatre facteurs. Les facteurs 1 (curiosité intellectuelle) et 3 (activité et prise d'initiative) correspondent à l'apathie cognitive et comportementale. Le facteur 2 (implication émotionnelle) se réfère à l'apathie cognitive et émotionnelle. Enfin, le facteur 4 (capacité d'autocritique) fait référence à l'apathie cognitive. La présence de ces quatre facteurs souligne le caractère multidimensionnel de l'apathie. De plus, les coefficients de corrélation faibles entre les quatre facteurs suggèrent qu'ils agissent

indépendamment les uns des autres. La structure factorielle de la LARS dans la schizophrénie est par conséquent, différente de celle que retrouvée dans la maladie de Parkinson. Ce résultat suggère donc que l'apathie dans la schizophrénie est différente de celle trouvée dans la maladie de Parkinson. Mulin et al. (2011) ont montré que les trois dimensions de l'apathie ne sont pas affectées de la même manière en fonction de la pathologie. Les auteurs se sont intéressés à la maladie Alzheimer (AD), aux démences mixtes (Mixed D), aux mild cognitive impairment (MCI), à la maladie de Parkinson (PD), à la schizophrénie (SZ) et à l'épisode dépressif majeur (MDE). Ils ont montré que 55 % des patients AD (n = 132) étaient apathiques, 70% des patients Mixed D (n = 50), 43 % des patients MCI (n = 30), 27 % des patients PD (n = 44), 53 % des patients SZ (n = 32) et 94 % des patients MDE (n = 18) étaient apathiques. De plus, en s'appuyant sur les critères diagnostiques de Robert et al. (2009), Mulin et al. (2011) ont mis en évidence que la dimension émotionnelle de l'apathie était uniquement prédominante dans la schizophrénie. Pour les autres pathologies, c'est essentiellement la dimension cognitive qui ressort sauf pour les démences mixtes où c'est la dimension comportementale qui prime. A noter cependant qu'il existe peu de différence entre la dimension cognitive et d'auto-activation en terme de prédominance pour les autres pathologies. Concernant la schizophrénie, les dimensions émotionnelle et cognitive sont retrouvées chez 94 % des patients, tandis que la dimension comportementale à 84 %. A travers ces résultats nous pouvons donc noter que l'apathie retrouvée dans la schizophrénie est différente de celle retrouvée dans d'autres pathologies. Par conséquent, il n'est donc pas étonnant que la structure factorielle de la LARS dans la schizophrénie soit différente de celle retrouvée dans la maladie de Parkinson.

1.2. Qualités psychométriques de la LARS

Les qualités psychométriques de la LARS sont discutées ci-dessous.

✚ Pour la cohérence interne entre les neuf dimensions de la LARS, nous avons obtenu un α Cronbach plus faible (0.51) que celui obtenu par Sockeel et al. (2006 ; α Cronbach = 0.84) et Zahodne et al. (2009 ; α Cronbach = 0.72). Ce résultat suggère une construction cohérente de l'échelle moyenne. A noter qu'un α Cronbach proche de 0 est considéré comme faible et de 1 comme élevé.

✚ La fidélité inter-cotateur est très élevée ($r = 0.95$), ce qui met en évidence une standardisation objective de l'échelle tant au niveau de sa passation que sa cotation.

✚ L'apathie est un symptôme négatif qui peut être induit par différentes variables externes. En effet, l'état psychologique ou physique du patient (e.g., fatigue, anxiété, humeur, évolution de la maladie) et/ou les facteurs environnementaux (e.g., stimulations extérieures, entourages, moyens financiers ou encore hospitalisation) peuvent influencer son degré d'apathie. Par conséquent, le patient n'aura pas forcément le même score d'apathie s'il est évalué à une autre période. Son état d'apathie peut donc être variable. Pour cette raison, il ne nous a pas semblé pertinent d'évaluer la fidélité test-retest car il va de soi que l'échelle ne sera pas stable au cours du temps.

✚ Le score global de la LARS corrèle fortement et positivement avec le facteur manque de motivation de la SANS ($r = 0.47$), suggérant ainsi une forte validité concurrente. Sockeel et al. (2006) ont obtenus une forte et positive corrélation entre les scores globaux de la LARS et l'AES ($r = 0.87$). De même, Zahodne et al. (2009) ont mis en évidence qu'il existait une forte corrélation entre les scores globaux de la LARS et l'AS ($r = 0.62$). Ces différents résultats montrent que la LARS est une échelle qui mesure de manière adéquate l'apathie.

✚ Par ailleurs, aucun facteur ou score total de la LARS ne corrèlent significativement avec les facteurs de la PANSS (hormis avec la symptomatologie négative). Ces résultats indiquent

donc que la LARS mesure bien l'apathie et ce indépendamment de la symptomatologie (positive et psychopathologique) retrouvée dans la schizophrénie. Sockeel et al. (2006) ont également obtenus des résultats similaires. Ils ont montré que les symptômes induits par la maladie de Parkinson n'impactent pas l'évaluation de l'apathie chez les individus souffrant cette pathologie. La corrélation significative entre la symptomatologie négative et la LARS souligne la place importante de l'apathie au sein des symptômes négatifs de la schizophrénie. Des études récentes (Faerden et al., 2013 ; Evensen et al., 2012) ont obtenu des résultats similaires aux notre.

✚ Enfin, nous avons montré que seuls deux facteurs de la LARS (nouveau et vie sociale et implication comportementale) étaient corrélés avec la dépression. Ce résultat apporte donc des éléments sur la relative indépendance des la symptomatologie dépressive et apathique dans la schizophrénie. Ceci est en cohérence avec les données de la littérature. En effet, Boyle et Malloy (2004) et Landes et al. (2001) ont montré que ces états psychopathologiques présentent des manifestations cliniques spécifiques.

1.3. Cut-off de la LARS selon le facteur manque de motivation de la SANS

Nous avons comparé la LARS au facteur manque de motivation de la SANS. Nous avons choisi un cut-off de 12 à la SANS qui nous paraissait être le cut-off le plus approprié. Puis, afin d'identifier le cut-off de la LARS, nous avons utilisé le ROC plot de notre population. Sockeel et al. (2006) ont montré qu'un cut-off à - 16 représentait une excellente spécificité et valeur prédictive positive. Afin de déterminer ce cut-off, les auteurs se sont basés sur le jugement de deux experts cliniciens. Zahodne et al. (2009), quant à eux, ont mis en évidence un cut-off à -22 en se basant sur le cut-off de l'Apathy Scale (AS ; Starkstein et al., 1992). Nous concernant, un cut-off à - 18 nous paraissait être le meilleur compromis. La courbe de ROC a montré que dans 73 % des cas un sujet qui a un score \geq à 12 au facteur manque de motivation à la SANS aura un score significativement plus élevé à la LARS en comparaison à un sujet qui aurait un score $<$ à

12 à la SANS. Par conséquent, un score \geq à - 18 met en évidence la présence d'apathie chez le patient souffrant de schizophrénie. Etant donné que les populations de ces trois études (celle de Sockeel et al., 2006 ; Zahodne et al., 2009 ; et la notre) sont différentes (maladie de Parkinson chez des individus français et américains et patients français atteints de schizophrénie), il n'est donc pas surprenant d'avoir un cut-off différent. Par ailleurs, il est intéressant de noter que notre cut-off est proche de celui obtenu par Sockeel et al. (2006).

Dans notre étude, nous constatons que 51.8 % des patients atteints de schizophrénie (n = 59) sont apathiques en utilisant un score \geq à 12 au facteur manque de motivation à la SANS. Ce résultat est comparable à celui obtenu précédemment par d'autres études pour cette pathologie. En effet, Faerden et al. (2010) ont montré que sur 103 patients souffrant de schizophrénie, 51 % d'entre eux étaient apathiques. Mulin et al. (2011), quant à eux, ont retrouvé la présence d'apathie chez 53 % d'entre eux.

1.4. Limites de l'étude 1

Deux types de limites peuvent être relevés à notre recherche : les limites méthodologiques et celles liées à la construction de la LARS.

Une première limite méthodologique, qui peut-être apportée à notre étude, est l'absence de gold standard de l'apathie dans la schizophrénie. En effet, l'utilisation d'un cut-off de 12 à l'échelle de la SANS peut être discutable car cette échelle n'est pas reconnue comme un gold standard à part entier. Le gold standard le plus approprié aurait été d'avoir le jugement d'un expert clinicien basé sur des critères diagnostiques de l'apathie validés dans la schizophrénie ou d'utiliser le cut-off d'une échelle multidimensionnelle de l'apathie validée en français dans la schizophrénie. Or, ce type de gold standard n'existe pas en français dans cette pathologie. Sockeel et al. (2006) ont basé leur cut-off sur le jugement de deux experts cliniciens. Or, aucune information n'est donnée sur la manière dont ces deux experts ont effectué leur jugement. Un

jugement expert peut être subjectif et ne constitue pas en soi un gold standard. Par conséquent, le cut-off réalisé par Sockeel et al. (2006) est également discutable. Zahodne et al. (2009) ont, quant à eux, utilisé un cut-off basé sur l'AS. De même que notre présente étude, l'AS n'est pas un gold standard. Le jugement d'un expert clinicien ainsi qu'une échelle d'évaluation de l'apathie (AES, AS, SANS) ont donc leurs limites. En l'absence de critères diagnostiques formels, validés dans la schizophrénie, qui auraient pu nous servir de meilleur gold standard, par conséquent, toute échelle utilisée en tant que gold standard reste critiquable.

Un deuxième point méthodologique critiquable peut être mis en évidence dans notre recherche. Il porte sur le lieu de recrutement de nos patients. Au suivi à un mois, au moment de l'étude de validation de la LARS, tous nos patients n'étaient pas encore stabilisés. Dix-neuf patients sur 112 étaient toujours hospitalisés à temps complet. Des études ont montré que la durée d'hospitalisation impactait la qualité de vie des patients et par conséquent la présence de la symptomatologie schizophrénique (pour détails cf. revue Capdevielle, Boulenger, Villebrun, & Ritchie, 2009). L'idéal aurait été d'avoir un échantillon de patients suivis en consultation et non hospitalisés à temps complet, afin d'éviter un biais lié à la situation d'hospitalisation.

Deux limites liées à la construction de l'échelle peuvent être soulignées. La première concerne la construction d'une des dimensions de la LARS : la dimension intensité des émotions. Cette dimension regroupe à la fois des items sur le vécu émotionnel que sur l'émoussement affectif. Or, dans la schizophrénie, ces deux éléments cliniques sont bien distincts. En effet, les patients atteints de schizophrénie présentent un émoussement affectif mais un vécu émotionnel préservé (Kring et al., 2011). Par conséquent, il semble nécessaire de les distinguer dans l'évaluation de l'apathie.

Le deuxième point critiquable porte sur le fait que la construction de la LARS ne prend pas en compte les causes d'une réduction d'un CDB. La LARS ne permet pas de dire si

cette diminution est attribuée à une baisse de motivation ou à une autre raison. Comme nous l'avons vu précédemment dans notre revue de la littérature, un patient peut présenter un comportement apathique mais ne pas l'être. En effet, lorsque nous nous intéressons de plus près à ce comportement, ce dernier peut être expliqué par des facteurs extérieurs tels qu'un manque de moyens financiers. Par conséquent, nous observerons un CDB diminué chez le patient or il ne sera pas forcément apathique.

1.5. Conclusion de l'étude 1

L'originalité de notre recherche est de s'être intéressée à la structure factorielle de la LARS dans la schizophrénie. Actuellement, il n'existe pas d'échelle validée en français évaluant l'apathie selon une approche multidimensionnelle dans la schizophrénie. Aucune étude dans la littérature ne s'est intéressée à la validation, en français, d'une échelle multidimensionnelle de l'apathie dans la schizophrénie. Or, les données de la littérature mettent en évidence la nécessité de définir l'apathie selon une approche multidimensionnelle.

Notre étude a mis en évidence différents résultats. Premièrement, nous avons montré que la structure factorielle de la LARS dans la schizophrénie est différente de celle retrouvée dans la maladie de Parkinson. Ce résultat souligne donc le fait que l'apathie dans la schizophrénie se manifeste différemment de celle retrouvée dans la maladie de Parkinson, ce qui est donc en cohérence avec les résultats de Mulin et al. (2011). Ces auteurs ont montré que les différentes dimensions de l'apathie n'étaient pas présentes dans les mêmes proportions selon la pathologie (e.g., schizophrénie ou maladie de Parkinson). Deuxièmement, nous avons montré que la LARS validée dans la schizophrénie présente des qualités psychométriques satisfaisantes. En effet, malgré le fait que nous ayons trouvé une cohérence interne entre les neuf dimensions de la LARS plus faible que celle retrouvée par Sockeel et al. (2006) et Zahodne et al. (2009), cette dernière restant acceptable. De plus, la fidélité inter-cotateur et la

validité concurrente sont élevées. Troisièmement, nous avons montré que l'apathie peut être évaluée de manière indépendamment des autres symptômes de la schizophrénie (e.g. symptômes positifs et symptômes de désorganisation). Quatrièmement, un autre résultat que nous avons obtenu concerne le fait que seuls deux des quatre facteurs de la LARS (nouveau et vie sociale et implication comportementale) sont corrélés avec le facteur manque de motivation de la SANS et les symptômes négatifs de la PANSS, alors que seul le facteur nouveau et vie sociale est corrélé avec le facteur expressivité. Ces données apportent donc des éléments sur le fait que les échelles classiques, mesurant les symptômes négatifs, échouent à évaluer la complexité des différentes dimensions de l'apathie dans la schizophrénie. Enfin, nous avons montré une relation partielle entre apathie et dépression. En effet, seuls deux des quatre facteurs de la LARS (nouveau et vie sociale et implication comportementale) sont corrélés avec la dépression, ce qui n'est pas étonnant. En effet, la perte des intérêts pour la nouveauté dans la plupart des activités et ainsi qu'un ralentissement psychomoteur, marqués par un manque d'initiative et de motivation, est commun à la dépression et aux facteurs nouveau et vie sociale et implication comportementale. Ces résultats apportent donc des éléments sur la relative indépendance de la symptomatologie dépressive et apathique dans la schizophrénie.

Suites à ces différents résultats, différentes perspectives de recherche peuvent être envisagées. D'une part, de futures recherches devraient donc s'intéresser à l'utilité de LARS dans la schizophrénie et voir si cette dernière permet d'apporter une évaluation objective de l'apathie dans cette pathologie. De plus, à travers une étude longitudinale, il serait intéressant d'étudier la stabilité de cette échelle. Avoir une mesure multidimensionnelle objective et standardisée de l'apathie au sein d'une population atteinte de schizophrénie permettrait une meilleure prise en charge de l'individu qui en souffre en prenant en compte la complexité de l'apathie telle que montré par notre étude de validation de la LARS. Cette prise en charge

serait notamment possible si nous connaissons les éléments prédictifs de l'apathie sur le fonctionnement global en vie quotidienne des patients. Il faudrait donc explorer les mécanismes psychologiques, biologiques et environnementaux qui sont sous-jacents aux différentes formes d'apathie, afin de mettre en place des prises en charge psychosociales et biologiques spécifiques au patient et centrées sur les différentes formes d'apathie. L'évaluation de ces mécanismes pourrait avoir lieu de la manière suivante. Par exemple, l'interprétation du score total à la LARS pourrait s'accompagner de questions qualitatives afin d'essayer de comprendre si le patient présente bien un comportement apathique ou pas, ce qui pourrait apporter une plus-value à la prise en charge. D'autre part, il existe une version aidant de la LARS dans la maladie de Parkinson. Un autre objet d'étude pourrait porter sur l'utilité d'une version aidant de cette échelle. Nous avons montré que la LARS, évaluée par le clinicien suite aux réponses apportées aux différents items par le patient, est fortement corrélée au facteur manque de motivation de la SANS, coté uniquement par le jugement clinique du clinicien. Ce résultat suggère donc que le patient est partiellement en mesure d'évaluer son comportement de manière objective et qu'il peut présenter une bonne conscience de ses troubles. Nous pouvons nous poser la question à savoir si l'aidant peut évaluer objectivement le comportement du patient. Le manque d'informations objectives portant sur la schizophrénie et la diabolisation de cette maladie par les médias engendrent une stigmatisation de cette dernière auprès de la population. Par conséquent, les connaissances que l'aidant aura de la schizophrénie influenceront l'évaluation des troubles du patient. Un aidant, ayant assisté à une formation sur les troubles schizophréniques (e.g., ProFamille), va être plus efficace dans l'évaluation du comportement du patient qu'un aidant ayant peu ou voire aucune connaissance sur la maladie. Il est donc nécessaire de prendre en charge la famille du patient souffrant de schizophrénie, afin de l'aider au mieux dans sa compréhension

de la maladie. La version de la LARS de l'aidant tout comme celle du clinicien doivent toutes les deux démontrer de leur utilité et de leur efficacité.

2. Discussion et conclusion de l'étude 2 : Etude transversale de l'apathie dans la schizophrénie : associations entre anhédonie, système motivationnel et apathie

Notre deuxième étude portait sur les différentes associations qu'entreprend l'apathie avec les différentes variables émotionnelles et comportementales dans la schizophrénie. Plus particulièrement, nous nous sommes intéressées aux relations qui existaient entre apathie et anhédonie et apathie et sensibilité à la récompense et à la punition. Dans la littérature, aucune étude ne s'est intéressée de manière explicite à l'apathie, selon une approche multidimensionnelle, en lien avec l'anhédonie et le système de récompense.

D'une part, l'anhédonie est plus communément définie comme une incapacité à éprouver du plaisir. Or, décrire l'anhédonie de telle sorte revient à donner une définition simpliste de ce symptôme. Dès 1987, Miller définissait l'anhédonie selon un versant comportemental comme étant une réduction des comportements à s'engager dans des activités plaisantes. Récemment, Strauss & Gold (2012) ont proposé une nouvelle conception de l'anhédonie. Selon les auteurs, l'anhédonie devrait être définie comme un ensemble de « croyances liées à un niveau faible de plaisir » (composante psychologique) ainsi qu'une « diminution de la recherche d'un comportement plaisant » (composante comportementale) reposant sur un déficit mnésique (sémantique et épisodique). Par ailleurs, comme nous l'avons vu précédemment, il n'existe pas une mais différentes sortes de plaisir : anticipatoire (plaisir prédit lors d'une activité future) consommé (plaisir éprouvé sur le moment lors d'une activité présente) et social (plaisir ressenti lors d'activités sociales). Par conséquent, il peut exister différents types d'anhédonie : anticipatoire, consommé et social. Dans la schizophrénie, l'anhédonie concerne le plaisir anticipatoire et le plaisir social. En effet, Kring

et al. (2011) ont montré que les patients atteints de schizophrénie ont un vécu émotionnel préservé. Le plaisir consommé est donc préservé. D'autres auteurs (Favrod et al., 2009 ; Horan et al., 2010) ont également obtenu un résultat similaire. Ils ont mis en évidence que seul le plaisir anticipatoire est déficitaire dans la schizophrénie. Concernant le plaisir social, Cohen & Minor (2010) expliquent que les patients souffrant de schizophrénie ont une anhédonie qui serait uniquement sociale. Suite à ces données de la littérature, nous avons donc émis l'hypothèse, selon laquelle, il existerait une association entre apathie et anhédonie et plus spécifiquement entre apathie et anhédonie sociale et apathie et anhédonie anticipatoire. Aucun lien n'est attendu en apathie et plaisir consommé (hypothèse 1).

D'autre part, dans la schizophrénie, la sensibilité à la récompense (BAS) est altérée et la sensibilité à la punition (BIS) préservée (Cheng et al., 2012). Par ailleurs, Heerey & Gold (2007) ont montré que l'apathie dans la schizophrénie concernait les activités débouchant vers une récompense. Par conséquent, un déficit dans l'anticipation d'une récompense liée à une activité induirait un comportement de retrait (et non d'approche) chez le patient. Il sera donc plus sensible à la punition (plutôt qu'à la récompense) d'où la présence d'apathie. Nous avons donc supposé qu'apathie et système de récompense-punition étaient liés (hypothèse 2).

Conformément à nos hypothèses, notre étude a mis en évidence des liens entre apathie et anhédonie anticipatoire, apathie et anhédonie sociale, et apathie et système motivationnel. Nous allons maintenant discuter plus en détail nos résultats (cf. Figure 10).

2.1. Association entre apathie et système de récompense-punition

Dans un premier temps, nous allons présenter les résultats que nous avons obtenus entre apathie et système de récompense-punition car ce système est également en lien avec l'anhédonie. Barch & Dowd (2010) ont proposé un modèle du système motivationnel à quatre composantes où les différentes variables de notre étude sont au cœur de leur modèle : le plaisir consommé,

l'anticipation de la récompense et du plaisir (qui dépend de l'apprentissage par renforcement), l'analyse du coût et du bénéfice de la récompense et la capacité à initier et exécuter un plan d'actions dirigées vers un but afin d'obtenir le résultat recherché (transformer les informations en représentations puis en actions si le résultat est plaisant). La mise en place d'un CDB est associée à la notion de feedback en lien avec la sensibilité à la punition et à la récompense (Somlai, Moustafa, Kéri, Myers & Gluck, 2011). Le système de récompense-punition est donc au cœur de l'apathie. Scholten et al. (2006) et Depp et al. (2011) ont montré que le BIS est positivement associé à l'ensemble des symptômes négatifs dans la schizophrénie. En revanche, le BAS est uniquement en lien avec l'anhédonie anticipatoire (Germans & Kring, 2000).

Les résultats que nous avons obtenus ne mettent pas en évidence d'association entre le score global de la LARS et le système de récompense-punition mais uniquement une corrélation avec deux des facteurs de l'apathie (nouveau et vie sociale et implication comportementale). Dans notre étude, le facteur nouveauté et vie sociale (dimensions : intérêt pour la nouveauté et vie sociale) est associé à la sensibilité à la récompense (BAS), tandis que le facteur implication comportementale (dimensions : prise d'initiative et efforts volontaires) à la sensibilité à la punition (BIS). Le facteur nouveauté et vie sociale regroupe certains éléments cliniques de l'apathie cognitive, tandis que le facteur implication comportementale de l'apathie comportementale/d'auto-activation. Ces résultats suggèrent que ces deux dimensions de l'apathie sont caractérisées par une altération du système de récompense-punition. Plus spécifiquement, l'apathie cognitive peut être expliquée, entre autres, par une altération de la sensibilité à la récompense, tandis que l'apathie comportementale se manifesterait notamment par une sensibilité à la punition. En revanche, nous n'avons obtenu aucune corrélation entre les facteurs capacités de jugement (centres d'intérêt et capacité d'autocritique : dimension cognitive de l'apathie) et implication émotionnelle (intensité des

émotions : dimension émotionnelle de l'apathie). Au vu de ces résultats, nous pouvons constater que l'apathie ne peut donc être définie comme un syndrome unitaire.

Nos résultats ont été confirmés par d'autres auteurs. Waltz, Frank, Robinson et Gold (2007) ont montré que les patients atteints de schizophrénie ont un feedback négatif (sensibilité à la punition) préservé lors d'un apprentissage. En revanche, leur capacité à utiliser un feedback positif (sensibilité à la récompense) est déficitaire. Les auteurs expliquent que la capacité à faire un feedback de la situation actuelle est liée à la symptomatologie négative. De même, Wieler, Bellebaum, Brüne, Juckel et Daum (2009) ont mis en évidence que les patients ayant des symptômes négatifs sont plus sensibles à la punition plutôt qu'à la récompense. Scholten et al. (2006) ont montré que les patients atteints de schizophrénie présentent une sensibilité plus importante à la punition que les contrôls, ce qui engendre un comportement d'inhibition et d'évitement. Dans une étude récente, Cheng, Tang, Li, Lau et Lee (2012) ont mis en évidence une sensibilité à la récompense (BAS) altérée et une sensibilité à la punition (BIS) préservée dans la schizophrénie. Par conséquent, lorsqu'il s'agit de s'engager dans une activité et donc mettre un CDB, le patient présentera une sensibilité à la punition et un déficit de la sensibilité à la récompense. De ce fait, il aura une diminution du CDB car il n'est pas en mesure de percevoir l'effet positif de la situation (récompense). Le patient percevra plutôt un désavantage lié à la situation (punition). En fonction de la nature de l'anticipation (aversive ou appétitive), l'individu mettra donc en place soit un comportement conscient d'approche et de recherche de la récompense, soit un comportement conscient de fuite ou d'évitement (cf. revue Ressler, 2004). A noter que la capacité à prédire une punition ou une récompense (composante 2 du modèle de Barch & Dowd, 2010) va dépendre des associations ou représentations mentales préalablement effectuées. Or, nous savons que dans la schizophrénie les représentations mentales sont déficitaires (Gold et al., 2008). Par conséquent, le patient ne percevra pas la récompense et ne

sera pas motivé à engager un comportement dans le but de l'obtenir. Par ailleurs, un déficit au niveau de l'évaluation du coût et du bénéfice de la récompense (composante 3 du modèle de Barch & Dowd, 2010) peut engendrer également un comportement apathique. Ursu et al. (2011) ont montré que dans la schizophrénie, il existe une altération dans le maintien de l'activation des cortex préfrontal dorsolatéral et ventromédian une fois que le stimulus n'est plus présenté. Le système de la motivation ne restera plus brièvement engagé comme il devrait l'être. Le patient ne sera plus en mesure d'évaluer le délai avant l'obtention de la récompense ainsi que l'effort nécessaire à fournir pour l'obtenir. Plus la récompense est perçue tardivement dans le temps, plus la personne atteinte de schizophrénie aura des difficultés dans la poursuite du comportement finalisé (Zito et al., 2007). De ce fait, il aura un défaut dans l'anticipation du plaisir et de la récompense, ce qui impactera sur sa capacité à engager un CDB. Par ailleurs, au cours du temps, les éléments contextuels s'estompent rapidement (Rubin & Wetzell, 1996). Au delà de 24 heures, le rappel des émotions positives devient difficile (Herberner et al., 2007) car les connaissances épisodiques sont peu nombreuses et le patient doit avoir recours aux connaissances sémantiques (représentations abstraites) pour compléter ses oublis (Klapproth, 2008 ; Robinson & Clore, 2002b ; Strauss & Gold, 2012). L'anticipation du plaisir et de la récompense sera de ce fait altérée d'où la présence d'apathie et une sensibilité à la punition.

2.2. Association entre apathie et anhédonie

En nous intéressant à l'association entre anhédonie et apathie, nos résultats ont mis en évidence une relation entre apathie et anhédonie sociale et entre apathie et anhédonie anticipatoire.

+ Apathie et Plaisir consommé

Conformément à nos attentes, nous avons montré qu'il n'existait aucune corrélation significative entre apathie et plaisir consommé. En effet, comme l'ont montré différents auteurs (Favrod et al., 2009 ; Gard et al., 2007 ; Horan et al., 2010), le plaisir consommé est

préservé dans la schizophrénie. Au moment d'une activité plaisante, les patients sont en mesure de vivre une expérience émotionnelle positive liée à cette dernière. Par conséquent, ce résultat n'a rien de surprenant. A partir du moment où le patient s'engage dans une activité plaisante, il est en mesure de reconnaître le caractère plaisant de cette dernière et donc de ressentir les émotions positives actuelles.

Apathie et Anhédonie sociale

Notre hypothèse selon laquelle l'anhédonie sociale est associée à l'apathie a été validée. En effet, nos résultats ont mis en évidence une forte association positive entre apathie et anhédonie sociale. Plus spécifiquement, nous avons trouvé une relation entre le score global de la LARS et l'anhédonie sociale et les facteurs nouveauté et vie sociale et implication comportementale et l'anhédonie sociale. Nos résultats ne sont donc pas en contradiction avec ceux obtenus dans la littérature (Llerena et al., 2012) qui souligne l'importance du domaine social dans l'apathie. Le patient atteint de schizophrénie présente un retrait et un isolement social. L'incapacité à apprécier une situation sociale ne lui permet pas d'évaluer correctement le plaisir anticipatoire lié à une situation sociale future. Par conséquent, il est dans l'incapacité à éprouver le désir de répéter cette expérience sociale et il n'engagera pas de CDB vers une situation sociale plaisante. Cependant nos résultats ne permettent pas de conclure que l'anhédonie concerne uniquement le domaine social comme l'affirmaient Cohen & Minor (2010). En effet, nous avons retrouvé que l'apathie est corrélée à l'anhédonie sociale mais qu'un de ses facteurs (nouveauté et vie sociale) est également associé au plaisir anticipatoire. Par conséquent, l'apathie n'a pas seulement comme déterminant émotionnel l'anhédonie sociale mais également l'anhédonie anticipatoire.

Apathie et Anhédonie anticipatoire

Notre résultat selon lequel l'apathie est associée à l'anhédonie anticipatoire est conforme avec les résultats de Gard et al. (2007) ainsi qu'Engel, Fritzsche et Lincoln (2013). En effet, les auteurs ont montré que les patients atteints de schizophrénie ayant un déficit du plaisir anticipatoire ont une diminution dans les activités dirigées vers un but. De plus, ils n'ont retrouvé aucun lien significatif entre plaisir consommé et diminution des CDB. Simon et al. (2010) ont, quant à eux, mis en évidence que l'apathie est associée à un déficit des processus d'anticipation de la récompense. Ces résultats suggèrent donc que l'apathie est liée à l'altération du plaisir anticipatoire et non du plaisir consommé. Par ailleurs, seule une étude récente (Raffard, Esposito, Boulenger, & Van der Linden, 2013) s'est intéressée à la relation qui existe entre apathie, mesurée par la LARS, et projections futures auprès de 25 patients atteints de schizophrénie. Les auteurs ont mis en évidence que ces patients ont des difficultés à imaginer un événement futur plaisant et que ces difficultés sont associées à un déficit motivationnel à poursuivre un CDB. Par conséquent, si le patient ne parvient pas à imaginer un événement futur plaisant, il ne sera pas en mesure d'anticiper le plaisir lié à ce dernier et donc il n'engagera pas de comportements dirigés vers cette situation. Les individus atteints de schizophrénie vont alors privilégier les comportements où la récompense est immédiate.

Lorsque nous nous intéressons plus en détail au facteur nouveauté et vie sociale (facteur associé au plaisir anticipatoire et à la sensibilité à la récompense), nous pouvons noter la présence d'éléments cliniques de la dimension cognitive de l'apathie (absence de curiosité et diminution de l'importance ou de la valeur attribuée à la socialisation). Par conséquent, l'association entre anhédonie anticipatoire et facteur nouveauté et vie sociale de l'apathie peut être expliquée en partie par une altération cognitive. D'Argembeau et al. (2008) ont montré que les patients atteints de schizophrénie rappellent moins de souvenirs spécifiques liés à une situation que le feraient les participants contrôles. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que les patients présentent un défaut

de représentations mentales. Par conséquent, cela les oblige à utiliser une source d'information différente (croyances spécifiques à son identité) pour évaluer leur plaisir lors de situations hypothétiques, d'où un déficit du plaisir anticipatoire (Horan et al., 2008). Cependant, ces représentations abstraites vont être préservées lors de situations privilégiant des récompenses immédiates et seront déficitaires lors d'évènements à récompenses futures (Heerey et al., 2011). Ces résultats expliqueraient ainsi la différence retrouvée entre l'expérience émotionnelle actuelle (donc le plaisir consommé) et l'évaluation rétrospective ou anticipatoire du plaisir.

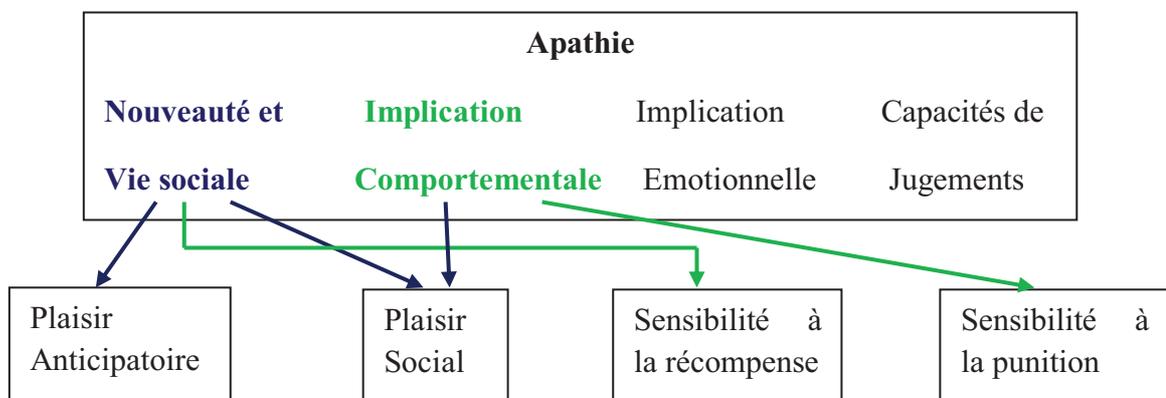


Figure 10 - Associations entre les facteurs de l'apathie et le système motivationnel et plaisir anticipatoire et social.

2.3. Association entre apathie, anhédonie et système de récompense-punition dans d'autres populations que la schizophrénie

Il est intéressant de noter que les résultats que nous avons obtenus ne sont pas spécifiques à la schizophrénie. En effet, des études récentes réalisées dans une population tout venant (Engel et al., 2013 ; Padrão, Mallorqui, Cucurell, Marco-Pallares & Rodriguez-Fornells, 2012) ainsi que dans la maladie de Parkinson (Lizabeth, Jordan, Zahodne, Okun & Bowers, 2013) mettent en évidence des résultats similaires.

Dans leur étude récente, Padrão et al. (2012) se sont intéressés à l'interaction qui existe entre CDB, motivation, sensibilité à la récompense et plaisir anticipatoire chez des 43

étudiants tout venant. Selon les auteurs, une personne anhédonique présentera une diminution de la motivation à engager un CDB ainsi qu'à prendre en compte les informations liées à la récompense lorsqu'il s'agit de prendre une décision et d'agir. Les auteurs ont montré que le déficit en plaisir consommé n'était pas lié à la sensibilité à la récompense. En effet, dans le plaisir consommé, le système de la récompense est préservé. En revanche, l'anhédonie était associée à une réduction d'un comportement motivationnel d'approche et à une forte sensibilité à la punition. De plus, les participants anhédoniques ont des difficultés à intégrer de manière adéquates les conséquences de leurs actions. Ils n'anticiperaient pas correctement les futures conséquences positives d'une récompense par conséquent ils s'engageront moins dans une activité plaisante. Afin d'expliquer leur résultats, Padrão et al. (2012) suggèrent qu'il existerait un déficit dans le maintien de la représentation mentale d'une récompense ce qui induit une diminution de l'engagement d'un CDB car les conséquences positives de la récompense ne seront plus perçues. Par conséquent, ils vont moins anticiper les événements futurs spécifiques et de ce fait ils auraient une réduction des CDB lors de situations à venir. Les patients présenteraient une absence de curiosité envers la nouveauté et donc ils ne percevraient pas d'intérêt à mettre en place un CDB. Dans ce cas, l'anhédonie anticipatoire pourrait apporter une explication à la présence d'apathie.

Toujours dans une récente étude, menée auprès de 171 étudiants tout venant en psychologie, Engel et al. (2013) se sont intéressés à l'association qui existe entre CDB, plaisir anticipatoire/consommé et système de récompense-punition. Les auteurs ont également mis en évidence une relation entre le plaisir anticipatoire et un comportement d'approche. L'individu aura alors des difficultés à transmettre ses émotions positives en CDB (Heerey & Gold, 2007).

Enfin, l'étude de Lizabeth et al., (2013) dans la maladie de Parkinson a eu pour objectif les déficits hédoniques et comportementaux associés à l'apathie auprès de 50 patients. Les auteurs ont montré que les patients apathiques souffrant de la maladie de Parkinson

présentaient un niveau élevé d'anhédonie anticipatoire ainsi qu'une réduction des comportements motivationnels. L'apathie est donc spécifiquement liée au plaisir anticipatoire et non consommé. Selon eux, le dysfonctionnement de la dopamine dans le striatum ventral, retrouvé dans cette pathologie, peut expliquer les résultats obtenus, sachant qu'il a été montré dans la littérature que la dopamine joue un rôle dans l'anhédonie et l'apathie. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans la schizophrénie.

2.4. Apathie et autres éléments cliniques de la schizophrénie

Enfin, nous allons maintenant nous intéresser à l'apathie en articulation avec les autres éléments cliniques de la schizophrénie. Nos résultats ont pu mettre en évidence que l'apathie est un symptôme qui peut être évalué indépendamment des autres symptômes psychotiques. En effet, aucune corrélation significative n'a été obtenue entre apathie et symptômes positifs, apathie et dimension psychopathologique de la PANSS et enfin, entre apathie et facteur expressivité de la SANS. Nos résultats sont conformes avec ceux obtenus lors de précédentes recherches (Evensen et al., 2012 ; Faerden et al., 2013 ; Kiang et al., 2003).

Nous avons montré une corrélation entre apathie et dépression. Cependant, une fois la dépression contrôlée, nos résultats (corrélations entre apathie et anhédonie, et apathie et système de récompense-punition) étaient toujours présents (Kiang et al., 2003 ; Llerena et al., 2012). Par conséquent, l'apathie peut donc être évaluée indépendamment de la dépression. Sockeel et al. (2006) ont également montré des résultats comparables dans la maladie de Parkinson.

Concernant le traitement pharmacologique, nous savons qu'il peut être à l'origine d'un comportement apathique (Marin et al., 1991). Néanmoins, dans notre étude nous avons mis en évidence aucune corrélation significative entre apathie (sauf pour le facteur implication comportementale) et la prise de neuroleptique (CZeq).

Concernant le sexe et l'apathie, nous n'avons pas montré d'effet significatif entre le sexe et la présence d'apathie, ce qui est conforme avec les résultats obtenus par Llerena et al. (2012). Néanmoins, Strauss et al. (2013) ont obtenu un résultat contradictoire. Ils ont montré un effet significatif entre le sexe (avec une prédominance pour les hommes) et la présence d'apathie. De même, Faerden et al. (2013) ont mis en évidence que le sexe masculin serait un prédicteur d'un fonctionnement global altéré. Dans une autre de leur étude (2009), ils ont montré que l'association entre un fonctionnement déficitaire et un niveau élevé d'apathie était plus importante chez les hommes.

2.5. Limites de l'étude 2

Quelques critiques méthodologiques peuvent être apportées à notre étude.

La première limite concerne l'hospitalisation à temps complet de certains patients. Vingt-deux virgule quatre pourcent des patients n'étaient toujours pas stabilisés et étaient toujours hospitalisés à temps complet au moment du suivi à un mois. Même si l'hospitalisation peut engendrer l'apathie, les patients étaient néanmoins en mesure de passer le protocole sans grande difficulté.

Notre population se compose de plus d'hommes (88) que de femmes (24) ce qui peut être une limite à notre étude. A noter toutefois que nous n'avons trouvé aucun effet d'interaction significatif entre le sexe et l'apathie.

Enfin, une troisième limite porte sur le protocole utilisé qui se compose d'auto-questionnaires (TEPS, RSAS, SPSRQ). Par conséquent, il ne constitue pas une évaluation écologique. Les auto-questionnaires sont subjectifs et donc peuvent être influencés par de nombreux facteurs tels que la désirabilité sociale. L'idéal aurait été de mesurer, plus objectivement (e.g., physiologiques), le plaisir anticipatoire, consommé, et social au travers de situations de la vie quotidienne afin de se rapprocher au mieux de ce que vit le patient. Buck &

Lysaker (2013) ont examiné la stabilité des plaisirs consommé et anticipatoire évalués par la TEPS sur un intervalle de temps de six mois. Ils ont montré que le plaisir consommé était moins stable dans le temps que le plaisir anticipatoire. Strauss et al. (2011b) se sont également intéressés à la stabilité de la TEPS sur un intervalle de temps moyen de 88 semaines. Ils ont obtenus des résultats contradictoires à ceux de Buck & Lysaker. Strauss et al. (2011b) ont montré une excellente stabilité du plaisir consommé et une moindre stabilité du plaisir anticipatoire au cours du temps. Ces résultats pointent donc du doigt les limites de cette échelle. Par ailleurs, la formulation hypothétique des items de la TEPS ne permet pas de distinguer ceux portant sur le plaisir anticipatoire de ceux du plaisir consommé. Lorsqu'il est demandé au patient d'évaluer le plaisir consommé à travers les items de la TEPS, le stimulus portant sur le plaisir consommé n'est pas présent au moment de l'évaluation. Par conséquent, le patient doit imaginer le plaisir qu'il pourrait ressentir s'il avait été en présence de l'objet plaisant. Or le plaisir consommé se définit comme étant le plaisir éprouvée lors d'une activité présente, ce qui n'est pas le cas lors de l'évaluation du plaisir consommé par la TEPS. Par ailleurs, il existe deux types de plaisir anticipatoire. Le plaisir anticipé (« *anticipated pleasure* »), rattaché au processus cognitifs, fait référence au plaisir que l'individu s'attend à avoir lors d'un évènement futur. En revanche, le plaisir anticipatoire (« *anticipatory pleasure* »), en lien avec les processus émotionnels, est définis comme le plaisir que l'individu expérimente à l'idée d'un évènement futur (Loewenstein et al., 2001). Dans la TEPS, ces deux plaisirs ne sont pas distingués. Or, il nous semble nécessaire de les évaluer séparément car ils ne font pas appel aux mêmes types de processus : l'un cognitifs et l'autre émotionnels. De plus, de ces questionnaires, il en ressort que ce qui est mesuré est de l'ordre des croyances, ce qui est donc difficile à évaluer et donc peu objectivable.

2.6. Conclusion de l'étude 2

L'originalité de cette deuxième étude était de s'intéresser aux variables émotionnelles (plaisir anticipatoire, consommé et social) et comportementales (système de récompense-punition) de l'apathie dans la schizophrénie. A notre connaissance, aucune étude dans la littérature ne s'est intéressée aux dimensions de l'apathie, mesurée par la LARS, en lien avec le plaisir social, anticipatoire, consommé et la sensibilité à la punition et à la récompense. En effet, différents auteurs (Engel et al., 2013) ont montré qu'il existait un lien entre CDB, mesurés par l'échelle BIS/BAS, et plaisir anticipatoire. Or, l'échelle BIS/BAS n'est pas une mesure de l'apathie mais du système motivationnel.

Les résultats, que nous avons obtenus, ont permis de souligner que l'apathie est un état psychologique complexe associé à différentes variables. En effet, la présence du facteur nouveauté et vie sociale est liée la présence de l'anhédonie sociale et anticipatoire ainsi qu'à l'altération de la sensibilité à la récompense. Le facteur implication comportementale, quant à lui, associé à la sensibilité à la punition. En revanche, les deux autres facteurs (capacités de jugement et implication émotionnelle) ne sont pas associés, de manière significative, aux variables émotionnelles et comportementales. Par conséquent, d'autres pistes doivent être explorées afin d'essayer de comprendre quelles sont les autres variables qui peuvent être articulées avec l'apathie et ses facteurs.

Une première perspective de recherche peut porter sur l'exploration des troubles cognitifs en lien avec l'apathie. En effet, comme nous avons pu le voir les troubles cognitifs (et notamment l'altération des représentations abstraites) vont être liés à la présence d'anhédonie anticipatoire et d'apathie. Un patient souffrant de troubles cognitifs ne sera pas en mesure de traiter de manière adéquate l'information relative à la récompense qu'il perçoit dans son environnement. La réponse comportementale qu'il mettra en œuvre ne sera donc pas appropriée. De plus, l'altération du biais de surestimation ou sous-évaluation du plaisir anticipatoire ne va pas induire chez le patient une

motivation à initier et à s'engager dans une activité finalisée future plaisante (Gold et al., 2008 ; cf. revue Trémeau et al., 2010). De même, un autre biais cognitif le « *jump to conclusions* » va engendrer des croyances erronées sur le plaisir et la récompense et donc une altération de la capacité d'anticipation (cf. revue Cohen et al., 2011). Après avoir identifié et évalué l'implication des troubles cognitifs dans l'apathie, il serait intéressant de proposer un projet thérapeutique portant sur une prise en charge ciblée de ces troubles en remédiation cognitive. Il est nécessaire que cette prise en charge soit spécifique et non globale.

Outre les troubles cognitifs, une autre piste peut être explorée : celle de la dérégulation émotionnelle. En effet, différents auteurs (Berenbaum & Fujita, 1994 ; Cohen & Minor, 2010 ; Horan et al., 2006a ; Strauss & Gold, 2012) ont souligné que, dans la schizophrénie, les émotions négatives étaient ressenties à un niveau anormalement élevé et les émotions positives à un niveau anormalement faible. Cacioppo, Gardner et Berntson (1997) postulent à travers leur modèle « *Evaluative Space Model* » (ESM) que les émotions positives et négatives peuvent être activées en même temps lors de certaines situations. En effet, Larsen, McGraw et Cacioppo (2001) ont mis en évidence que certains événements de vie (e.g., prendre son indépendance) ou stimuli (e.g., le film « *La vie est belle* ») vont à la fois activer de la joie et de la tristesse chez l'individu tout venant. Or, dans la schizophrénie, cette ambivalence n'est pas vécue de la même manière. Les patients seront donc dans l'incapacité à inhiber les émotions négatives au détriment des émotions positives, ce qui pourrait impacter sur leur état émotionnel plaisant. Par conséquent, lorsqu'il s'agit d'anticiper un événement plaisant et de l'évaluer, le patient le jugera plus négativement et sera plus sensible à la punition. Son comportement sera donc un comportement de retrait et on notera la présence d'apathie chez ce dernier. Une prise en charge en thérapie cognitivo-comportementale, d'une part, sur la gestion des émotions pourrait aider le patient à se réapproprier ses émotions positives et donc à réguler ses émotions négatives afin d'avoir un comportement d'approche et non de retrait. D'autre part, un travail sur les distorsions cognitives que le patient

présente au niveau de ses émotions serait intéressant. Strauss et Gold (2012) explique que l'anhédonie peut être expliquée par un niveau faible de croyance sur le plaisir. Une prise en charge en thérapie cognitivo-comportementale centrée sur les croyances erronées (distorsions cognitives) portant sur le plaisir pourrait être envisagée. Nous pourrions mesurer le nombre et le type de croyances sur le plaisir que présentent le patient ainsi que son degré d'adhésion à ces croyances (ligne de base). Avant et après chaque activité plaisante, définie avec le patient, il serait intéressant d'évaluer cette ligne de base et de faire un travail de restructuration cognitive à ce moment. De plus, cette prise en charge permettrait de réintroduire régulièrement une activité plaisante dans la vie quotidienne du patient. La restructuration cognitive ainsi que la reprise et l'implication régulière dans une activité plaisante diminueraient le comportement de retrait et donc l'apathie et favoriserait le comportement d'approche.

Enfin, il faudrait évaluer écologiquement l'apathie, l'anhédonie ainsi que la sensibilité à la récompense et à la punition, afin d'identifier les causes et conséquences de ces symptômes. De ce fait, une prise en charge spécifique centrée sur les variables associées pourrait être proposée au patient et ainsi contribuer au bien-être de ce dernier.

3. Discussion et conclusion de l'étude 3 : Etude longitudinale de l'apathie : évolution et variables prédictives de l'apathie

L'originalité de cette troisième étude porte sur le fait qu'elle est la première à s'être intéressée aux prédicteurs émotionnels (anhédonie sociale et anticipatoire) et motivationnels (sensibilité à la récompense et à la punition) de l'apathie dans la schizophrénie sur une durée d'un an. Par ailleurs très peu d'auteurs ont eu comme objet d'étude l'évolution de l'apathie au cours du temps. Cette recherche a mis en évidence deux résultats majeurs. Le premier concerne le caractère évolutif de l'apathie (trait ou état). Le deuxième porte sur les variables prédictives (émotionnelles et motivationnelles) de l'apathie. Dans un premier, nous allons discuter les

résultats portant sur l'évolution de l'apathie, puis secondairement ceux concernant les variables prédictives de l'apathie.

3.1. Evolution de l'apathie à un an de suivi

Notre hypothèse selon laquelle il existerait une apathie persistante au cours du temps (ici sur une durée d'un an) chez certains patients atteints de schizophrénie a été validée.

Dans un premier temps, nous avons montré, qu'au suivi à un mois, 44.3 % des patients (soit 27 patients sur 61) étaient non-apatiques, tandis que 55.7 % d'entre eux étaient apathiques (34 patients sur 61). En concordance avec de précédentes études, nous pouvons donc constater que l'apathie est un symptôme fréquent dans la schizophrénie. En effet, Faerden et al. (2010) ont retrouvé que 51 % de leurs patients étaient apathiques, tandis que Mulin et al. (2011) ont montré une prévalence de l'apathie de 53 % dans la schizophrénie.

Dans un second temps, nous avons constaté qu'au suivi à un an 50.8 % des patients, soit 31 patients sur 61, étaient non-apatiques, tandis que 49.2 % (soit 30 patients sur 61) étaient apathiques. Par ailleurs, 31.1 % des patients (soit 19 sur 61) n'étaient ni apathiques à un mois ni à un an. Vingt deux patients sur 61, soit 36.1 % étaient apathiques aux deux suivis. Par conséquent, ces patients présentaient une apathie trait c'est-à-dire persistante. Enfin, nous avons constaté que 32.8 % des patients (soit 20 patients sur 61) avaient une apathie état. Parmi ces 20 patients, certains étaient apathiques au suivi à un mois et non-apatiques au suivi à un an, et inversement. Ces résultats mettent donc en évidence que l'apathie peut être un trait ou un état dans la schizophrénie. D'autres auteurs ont également obtenu des résultats similaires aux nôtres. Faerden et al. (2010) ont montré que 40 % de leurs patients (soit 35 patients sur 84) étaient apathiques au suivi à un an et 30 % d'entre eux (soit 25 patients sur 84) avaient une apathie trait. De même, Evensen et al. (2012) ont trouvé que 29.8 % des patients (soit 53 patients sur 178) étaient toujours apathiques au suivi à 10 ans. L'apathie semble donc être une caractéristique fréquente, stable et

persistante dans la schizophrénie. De plus, nos résultats soulignent l'hétérogénéité de cet état psychopathologique et donc de cette pathologie car en effet, l'apathie persiste chez certains patients, tandis que chez d'autres elle varie, alors que certains n'en souffrent pas.

Nous savons donc qu'il existe une variation dans l'évolution de l'apathie dans la schizophrénie. De ce fait, nous nous sommes donc questionnés sur les facteurs qui pourraient prédire l'apathie. Plus particulièrement, notre attention c'est focalisée sur l'anhédonie sociale et anticipatoire et le système de récompense-punition. Nous allons donc maintenant discuter les résultats que nous avons obtenus à ce sujet.

3.2. Facteurs prédicteurs de l'apathie

Dans cette troisième étude, nous avons émis l'hypothèse que l'anhédonie sociale et anticipatoire ainsi que la sensibilité à la récompense et à la punition prédiraient l'apathie à un an. Comme nous allons le voir, cette hypothèse n'a été que très partiellement validée.

Conformément à nos attentes, le plaisir consommé ne prédit pas l'apathie à un an. Aucune association significative n'a été retrouvée entre apathie et plaisir consommé, d'autant plus que le plaisir consommé est préservé dans la schizophrénie (Horan et al., 2010). Par conséquent ce résultat n'est pas surprenant.

L'hypothèse selon laquelle l'anhédonie sociale serait un prédicteur de l'apathie à un an a été infirmée. En effet, nos résultats ont mis en évidence que seules les variables à un mois (LARS totale, facteurs nouveauté et vie sociale et implication comportementale) prédisent respectivement chacun des facteurs (nouveauté et vie sociale et implication comportementale) et le score global de la LARS à un an.

L'hypothèse selon laquelle l'anhédonie anticipatoire serait un prédicteur de l'apathie à un an a été validée. En effet, nos résultats ont montré que le plaisir anticipatoire ainsi que le facteur capacités de jugement à un mois prédisaient tout deux ce même facteur à un an. Le plaisir

anticipatoire et le facteur capacités de jugement à un mois contribuent à 12.6 % de la variance de ce facteur à un an. Dans une étude récente, Engel et al. (2013) ont montré que le plaisir anticipatoire est un médiateur partiel du comportement motivationnel d'approche. Ce comportement motivationnel d'approche semblerait être réduit en présence d'anhédonie anticipatoire.

Enfin, concernant notre hypothèse selon laquelle la sensibilité à la récompense et à la punition prédiraient l'apathie à un an n'a pas été validée. Seule la sensibilité à la punition était corrélée significativement avec uniquement un des facteurs de l'apathie (implication comportementale). Cependant, après avoir introduit le facteur implication comportementale à un mois en tant que variable dans notre modèle statistique de régression multiple hiérarchique, l'effet prédictif de la sensibilité à la punition n'était plus significatif. Seul le facteur implication comportementale à un mois prédisait ce même facteur à un an.

Par ailleurs, nous avons obtenu un autre résultat : les variables âge et facteur implication émotionnelle à un mois prédisent le facteur implication émotionnelle à un an. L'âge ainsi que le facteur implication émotionnelle à un mois contribue à 20.4 % de la variance du facteur implication émotionnelle à un an.

Il faut également souligner que les résultats que nous avons obtenus ne peuvent être justifiés ni par la présence de dépression, ni par la prise d'un traitement pharmacologique. En effet, même après avoir contrôlé la dépression et le traitement médicamenteux lorsque ces deux variables étaient corrélées avec les facteurs et le score total de l'apathie à un an, nos résultats persistaient. Ce résultat a été retrouvé chez d'autres auteurs. Faerden et al. (2010) ont montré que le traitement médicamenteux ainsi que la dépression n'ont pas d'effet prédictif significatif sur l'apathie à un an.

Seul le plaisir anticipatoire prédirait partiellement l'apathie à un an. Comme nous avons pu le voir précédemment, le plaisir anticipatoire est fortement lié à l'apathie et il est au cœur des différents modèles proposés du CDB et du plaisir anticipatoire et notamment celui de Kring &

Caponigro (2010). En effet, si le patient n'est pas en mesure d'anticiper le plaisir qu'une situation future peut lui procurer, alors il ne sera pas motivé à engager un comportement dirigé vers cette situation future et présentera alors un comportement de retrait apathique. De même, Raffard et al. (2013) ont pointé du doigt l'importance du rôle joué par la capacité à se projeter dans le futur (anticipation du plaisir) dans la capacité à engager un CDB.

3.3. Limites de l'étude 3

Les limites qui peuvent être apportées à cette étude sont semblables à celles décrites dans l'étude 2. Les limites concernent l'utilisation de questionnaires et non d'épreuves écologiques, le pourcentage de patients hospitalisés à temps plein (11 % soit 7 patient sur 61) et un taux plus élevé d'hommes que de femmes.

3.4. Conclusion de l'étude 3

L'originalité de notre troisième étude est de s'être intéressée aux déterminants émotionnels (plaisir social, consommé et anticipatoire) et comportementaux (système motivationnel) qui pourraient prédire l'apathie dans la schizophrénie à travers d'une étude longitudinale d'une durée de un an. Aucune étude, à notre connaissance, n'a eu comme objet d'étude celui-ci. Nous avons montré qu'une partie de l'apathie pouvait demeurer stable et persistante au suivi à un an. L'apathie était un trait pour 36.1 % des patients et un état pour 32.8 % d'entre eux. Ces pourcentages sont donc non négligeables, d'où notre intérêt pour les facteurs émotionnels et comportementaux qui pourraient la prédire.

Nos résultats ont montré que seule la variable émotionnelle plaisir anticipatoire prédirait 12.6 % de la variance du facteur capacités de jugement de l'apathie à un an. Ce résultat représente donc un faible pourcentage dans l'explication de la présence d'apathie dans la schizophrénie. Les facteurs émotionnels et comportementaux ne peuvent donc justifier à eux seuls l'apparition de

l'apathie dans la schizophrénie. D'autres facteurs méritent d'être explorés afin d'étudier le rôle qu'ils jouent dans la présence d'apathie dans la schizophrénie. Faerden et al. (2010) ont montré que les éléments prédictifs de l'apathie à un an étaient le sexe masculin, la durée de psychose non traitée (Altamura, Bassetti, Sassella, Salvadori & Mundo, 2001) et un niveau élevé d'apathie à l'inclusion. Par ailleurs, différents auteurs (Faerden et al., 2009 ; Konstantakopoulos et al., 2011 ; Messinger et al., 2011 ; Roth et al., 2004 ; Strauss et al., 2013) ont mis en évidence que l'apathie était fortement corrélée aux troubles cognitifs (e.g., fluence verbale, flexibilité, mémoire verbale, fonctions exécutives). Lors de futures recherches, il faudrait donc s'intéresser aux déficits cognitifs en tant que prédicteurs de l'apathie.

Enfin, connaître les éléments qui pourraient prédire l'apathie dans la schizophrénie est nécessaire car il a été montré que l'apathie était un prédicteur du fonctionnement global du patient et de sa qualité de vie et cela même au suivi à 10 ans (Evensen et al., 2012). Konstantakopoulos et al. (2011) ont montré que l'apathie contribue à 70 % de la variance du fonctionnement général du patient. Par conséquent, identifier les éléments qui prédiraient l'apathie permettrait de proposer une prise en charge non médicamenteuse adaptée au patient, ciblée sur les éléments qui joueraient un rôle dans l'apparition de l'apathie.

4. Conclusion et Ouverture

Ce travail de thèse a eu comme objet d'étude les dimensions émotionnelles et comportementales de l'apathie dans la schizophrénie à travers une étude transversale et longitudinale sur une période d'un an (cf. Tableau 29). Cette thèse présente plusieurs originalités.

La première originalité de notre thèse concerne le fait qu'aucune étude, à notre connaissance, ne s'est intéressée à la validation de la LARS dans la schizophrénie. Par ailleurs, actuellement il n'existe aucune échelle qui mesure l'apathie selon une approche multidimensionnelle validée en français et dans la schizophrénie.

La deuxième originalité de notre travail porte sur le fait, qu'à notre connaissance, aucune recherche n'a eu pour objet d'étude les dimensions émotionnelles et comportementales de l'apathie, mesurée par la LARS, en lien avec le plaisir social, anticipatoire et consommé et la sensibilité à la punition et à la récompense. En effet, différents auteurs (Engel et al., 2013) ont montré qu'il existait un lien entre CDB, mesurés par l'échelle BIS/BAS, et plaisir anticipatoire. Or, l'échelle BIS/BAS n'est pas une mesure de l'apathie mais du système motivationnel.

Enfin, la troisième originalité de notre recherche concerne le fait, qu'à notre connaissance, aucune étude avant la nôtre, ne s'est intéressée aux variables émotionnelles (plaisir anticipatoire, consommé et social) et comportementales (système motivationnel) en tant qu'éléments prédictifs de l'apathie.

Dans un premier temps, il nous semblait nécessaire d'utiliser un outil qui évalue l'apathie dans la schizophrénie selon une approche multidimensionnelle. Cet outil devait être le plus objectif possible tant dans sa passation que dans sa cotation. Or dans la schizophrénie, il n'existe pas d'échelles validées qui répondent à toutes ses caractéristiques. Un outil répondait à nos attentes : la LARS, objective et standardisée, mesure l'apathie de manière multidimensionnelle. Cependant, cette échelle n'est pas validée dans la schizophrénie mais dans la maladie de Parkinson en français. Par conséquent, notre premier objectif a été de valider la LARS dans la schizophrénie. Notre validation de la LARS a mis en évidence la présence de quatre facteurs (nouveau et vie sociale, implication comportementale, capacités de jugement et implication émotionnelle) différents de ceux obtenus dans la maladie de Parkinson. Ce résultat permet d'une part, de souligner le caractère multidimensionnel de l'apathie et d'autre part, de montrer que les dimensions de l'apathie retrouvée dans la schizophrénie présentent des différences avec celle de la maladie de Parkinson.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes centrés sur les variables émotionnelles (plaisir anticipatoire, consommé et social) et comportementales (système motivationnel)

associées à l'apathie. Nous avons montré que l'apathie et ses facteurs implication comportementale et nouveauté et vie sociale étaient associés à l'anhédonie sociale, anticipatoire et au système motivationnel.

Enfin, dans la continuité et dans un troisième temps, nous avons montré que seule l'anhédonie anticipatoire prédisait le facteur self low analysis de l'apathie à un an.

Tableau 29

Récapitulatif de nos trois études

Thématiques	Hypothèses	Méthodes et Matériels	Résultats Principaux
Etude 1 : Validation de la LARS dans la SZ	Structure factorielle de la LARS différente	112 patients SZ LARS, SANS, PANSS, CDSS	4 facteurs différents : NVS, IC, LE, CJ Bonnes qualités psychométriques Absence de relations significatives entre apathie et symptômes positifs et PG Relations partielles entre apathie et dépression
Etude 2 : Etude transversale de l'apathie dans la SZ : associations entre anhédonie, système motivationnel et apathie	H1 : Liens entre apathie et anhédonie sociale et anticipatoire H2 : Lien entre apathie et système motivationnel	112 patients SZ LARS version SZ, PANSS, SANS, CDSS, TEPS, SPSRQ, RSAS	Liens entre anhédonie sociale et LARS T, facteurs NVS et IC Lien entre facteur NVS et plaisir anticipatoire Lien entre facteur NVS et sensibilité à la récompense Liens entre facteur IC et sensibilité à la punition
Etude 3 : Etude longitudinale de l'apathie : évolution et facteurs prédictifs de l'apathie	H1 : présence d'apathie trait H2 : L'anhédonie anticipatoire et sociale et le système motivationnel prédiraient l'apathie	61 patients SZ LARS version SZ, PANSS, SANS, CDSS, TEPS, SPSRQ, RSAS	32.8 % des patients ont une apathie état. 36.1 % des patients ont une apathie trait. LARS T à 1 an est prédit par LARS T à 1 mois. Facteur NVS à 1 an est prédit par facteur NVS à 1 mois. Facteur IC à 1 an est prédit par facteur IC à 1 mois. Facteur CJ à 1 an est prédit par plaisir anticipatoire et facteur CJ à 1 mois. Facteur IE à 1 an est prédit par âge et facteur IE à 1 mois.

Note. SZ = Schizophrénie ; H1 = Hypothèse 1 ; H2 = Hypothèse 2 ; LARS T = score global de la LARS ; NVS = nouveauté et vie sociale ; IC = implication comportementale ; CJ = capacités de jugement ; IE = implication émotionnelle ; PG = psychopathologie générale

A travers nos trois études, nous avons pu mettre en évidence le caractère multidimensionnel et complexe du syndrome d'apathie. L'apathie est un syndrome non unitaire et hétérogène d'une pathologie à l'autre mais également au sein d'une même pathologie.

Dans la schizophrénie, contrairement à d'autres pathologies (e.g., démences ou maladie de Parkinson), il n'existe pas de critères diagnostiques de l'apathie validés dans cette pathologie. Robert et al. (2009) sont les premiers à avoir proposé des critères diagnostiques de l'apathie dans les maladies neurodégénératives qui ont fait consensus. Puis, en 2010, Drijgers, Dujardin, Reijnders, Defebvre et Leentjens ont à leur tour proposé une validation des critères diagnostiques de l'apathie dans la maladie de Parkinson. Les critères diagnostiques de l'apathie émotionnelle proposés par Robert et al. (2009) sont les suivants : émoussement affectif, absence de ressenti émotionnel, absence de réactivité émotionnelle aux événements positifs ou négatifs de l'environnement et indifférence affective. Nous pouvons constater que ces critères s'appliquent en partie uniquement à la schizophrénie. En effet, un patient atteint de schizophrénie peut présenter un émoussement affectif mais une absence de ressenti émotionnel uniquement lors de situation future et non au moment présent. Il est donc nécessaire de distinguer le plaisir anticipatoire du plaisir consommé. Une échelle récente, la Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAIN ; Kring et al., 2013) prend en compte la distinction que nous pouvons retrouver dans la schizophrénie concernant les différents types de plaisir. Il serait donc nécessaire, dans un premier temps, de proposer des critères diagnostiques de l'apathie spécifique à la schizophrénie, en s'inspirant notamment de la construction de la CAIN.

Secondairement, il serait intéressant que de futures recherches reproduisent nos résultats. D'une part, pour vérifier la construction de la LARS et d'autre part, pour s'intéresser aux déterminants émotionnels (anhédonie sociale et anticipatoire) et comportementaux de l'apathie (système de motivation). Les futures études devraient également faire appel à des évaluations écologiques afin de pouvoir être au plus proche de la réalité du patient.

Une autre piste qui nous semble nécessaire d'explorer est celle des déficits cognitifs. Les troubles cognitifs sont des prédicteurs du devenir du fonctionnement en communauté, du fonctionnement social, professionnel, scolaire et du fonctionnement des activités en la vie quotidienne du patient. Ils expliquent 20 à 60 % de la variance dans le statut fonctionnel (Green et al., 2000). Seuls 10 à 15 % des patients présentent un fonctionnement cognitif préservé (Heinrichs et al., 2008). Ils sont présents tout au long de la vie de l'individu et ce dès la phase prodromique (Lecardeur et al., 2013). De plus, leur présence ne peut être expliquée par la prise de traitements pharmacologiques (Ho et al., 2003). Par conséquent, les troubles cognitifs sont au cœur du fonctionnement du patient mais jouent également un rôle dans l'apparition des déterminants émotionnels et comportementaux dans la schizophrénie. Il est donc nécessaire de s'y intéresser.

Par ailleurs, il est également important de pouvoir prendre en compte les causes mais également les conséquences de l'apathie. Nous savons qu'actuellement il existe une contribution importante de la part de l'environnement (e.g., social ou familial) sur le niveau d'apathie. Or, les échelles qui existent à l'heure d'aujourd'hui ne permettent pas de distinguer par exemple le manque de stimulation ou financier d'un comportement apathique. Une évaluation globale, en ajoutant des items qualitatifs, permettrait d'avoir une vision globale du syndrome d'apathie, ce qui contribuerait à une meilleure compréhension de cet état et de ce fait, à une meilleure prise en charge de l'apathie. Le tout impactera sur la qualité de vie et

donc le bien-être du patient souffrant de schizophrénie. La prise en charge devrait porter indépendamment sur les différentes dimensions retrouvées dans l'apathie et les éléments prédictifs. Une prise en charge ciblée et spécifique serait donc efficace et pourrait donc améliorer les différentes sphères de la vie du patient (fonctionnement professionnel, social et familiale : activités sociales, quotidiennes et professionnelles, contacts sociaux, relations personnelles et sociales, qualité de vie, autonomie, fonctionnement global, etc.).

Enfin, informer la famille ou l'aidant du patient nous semble nécessaire. D'une part pour destigmatiser la schizophrénie et d'autre part intégrer la famille ou l'aidant dans la prise en charge du patient.

Références

- Abi-Dargham, A. (2007). Alterations of serotonin transmission in schizophrenia. *International Review of Neurobiology*, 78, 133-164.
- Addington, D., Addington, J., & Maticka-Tyndale, E. (1993). Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *British Journal of Psychiatry*, 22, 39-44.
- Aleman, A., Kahn, R.S., & Selten, J.P. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 60, 565–571.
- Alphs, L.D., Summerfelt, A., Lann, H., & Muller, R.J. (1989). The negative symptom assessment: a new instrument to assess negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin*, 25(2), 159-163.
- Altamura AC, Bassetti R, Sassella F et al. (2001). Duration of untreated psychosis as a predictor of outcome in first-episode schizophrenia: a retrospective study. *Schizophrenia Research*, 52(1-2), 29-36.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)*. Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR (4th ed., revised)*. Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V (5th ed.)*. Washington, DC : Author.
- Author.Andreasen, N.C. (1981). *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. Iowa City, IA: University of Iowa.
- Andreasen, N.C., & Olsen, S. (1982). Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Archives of General Psychiatry*, 39(7), 789-794.
- Andreasen, N.C. (1989). Scale for the assessment of negative symptoms (SANS). *British Journal of Psychiatry*, 155(7), 53-58.
- Andreasen, N.C., Arndt, S., Alliger, R., Miller, D., & Flaum, M. (1995). Symptoms of schizophrenia : methods, meanings, and mechanisms. *Archives of General Psychiatry*, 52, 341-351.
- Aukst Margetić, B., Jakovljević, M., Ivanec, D., Marcinko, D., Margetić, B., & Jaksić, N. (2012). Current suicidality and previous suicidal attempts in patients with schizophrenia are associated

- with different dimensions of temperament and character. *Psychiatry Research*, 200, 120-125. doi: 10.1016/j.psychres.2012.04.016
- Azorin, J.-M. (2005). Evolution de la notion de rémission dans la schizophrénie. *Encéphale*, 31, 7-10.
- Barch, D.M. (2005). The relationships among cognition, motivation, and emotion in schizophrenia: how much and how little we know. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 875–881.
- Barch, D.M., & Dowd E.C. (2010). Goal representations and motivational drive in schizophrenia: the role of prefrontal-striatal interactions. *Schizophrenia Bulletin*, 36(5), 919-934. doi: 10.1093/schbul/sbq068
- Barch, D.M., Bustillo, J., Gaebel, W., Gur, R., Heckers, S., Malaspina, D., ... Carpenter, W.T. Jr. (2013). Logic and justification for dimensional assessment of symptoms and related clinical phenomena in psychosis : Relevance to DSM-5. *Schizophrenia Research*, 150, Issue 1, 15-20. doi: 10.1016/j.schres.2013.04.027
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio A.R., & Lee, G.P. (1999). Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *Journal of Neurosciences*, 19(13), 5473-5481.
- Benes, F.M. (1993). The relationship between structural brain imaging and histopathologic findings in schizophrenia research. *Harvard Review of Psychiatry*, 1, 100-109.
- Benoit, M., Koulibaly, P.M., Migneco, O., Darcourt, J., Pringuey, D.J., & Robert, P.H. (2002). Brain perfusion in Alzheimer's disease with and without apathy: a SPECT study with statistical parametric mapping analysis. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 114(2), 103-111.
- Berenbaum, H., & Fujita, F. (1994). Schizophrenia and personality : exploring the boundaries and connections between vulnerability and outcome. *Journal of Abnormal Psychology*, 103(1), 148-158.
- Berenbaum, H., & Oltmanns, T.F. (1992). Emotional experience and expression in schizophrenia and depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 101, 37–44.
- Berlin, I., Givry-Steiner, L., Lecrubier, Y., & Puech, A.J. (1998). Measures of anhedonia and hedonic responses to sucrose in depressive and schizophrenia patients in comparaison with healthy subjects. *Eur Psychiatry*, 13(6), 303-309.
- Bernard, D., Lançon, C., Auquier, P., Reine, G., & Addington, D. (1998). Calgary Depression Scale for Schizophrenia: a study of the validity of a French-language version in a population of schizophrenic patients. *Acta of Psychiatry Scandinavica*, 97(1), 36-41.

- Berridge, K.C. (2004). Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiology and Behavior*, *81*, 179–209.
- Berridge, K.C., & Robinson, T.E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience?. *Brain Research Reviews*, *28*(3), 309–369.
- Besnier, N., Gavaudan, G., Navez, A., Adida, M., Jollant, F., Courtet, P., & Lançon, C. (2009). Approche clinique du suicide au cours de la schizophrénie (I). Identification des facteurs de risque. *Encéphale*, *35*(2), 176-181. doi: 10.1016/j.encep.2008.02.009
- Bhatia, T., Thomas, P., Semwal, P., Thelma, B.K., Nimgaonkar, V.L., & Deshpande, S.N. (2006). Differing correlates for suicide attempts among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in India and USA. *Schizophrenia Research*, *86* (1-3), 208-214.
- Blanchard, J.J., Horan, W.P., & Brown, S.A. (2001). Diagnostic differences in social anhedonia : a longitudinal study of schizophrenia and major depressive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *110*, 363-371.
- Blanchard, J.J., Mueser, K.T., & Bellack, A.S. (1998). Anhedonia, positive and negative affect, and social functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *24*, 413-424.
- Bleuler, E. (1950). *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. (J. Zinkin, Trans.). New York, NY: International Universities Press (Original work published 1908).
- Bor, J., Brunelin, J., Rivet, A., d'Amato, T., Poulet, E., Saoud, M., & Padberg, F. (2009). Effects of theta burst stimulation on glutamate levels in a patient with negative symptoms of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *111*(1-3), 196-197. doi: 10.1016/j.schres.2009.03.012
- Bottéro, A. (2010). Un siècle de schizophrénie. *L'Information Psychiatrique*, *86*, 391-403.
- Bottlender, R., Sato, T., Groll, C., Jäger, M., Kunze, I., & Möller (2003). Negative symptoms in depressed and schizophrenic patients : how do they differ ? *Journal of Clinical Psychiatry*, *64*(8), 954-958.
- Bouhlef, S., M'solly, M., Benhawala, S., Jones, Y., & El-Hechmi, Z. (2012). Les facteurs liés aux tentatives de suicide dans une population tunisienne de patients atteints de schizophrénie. *Encéphale*, *39*, 6-12. doi: 10.1016/j.encep.2012.06.003
- Boyle, P.A., & Malloy, P.F. (2004). Treating apathy in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *17*, 91-99.

- Brown, S. (1997). Excess mortality of schizophrenia: a meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, *171*, 502-508.
- Brown, A.S. (2011). The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in Neurobiology*, *93*, 23-58. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.09.003
- Brown, R.G., & Pluck, G.C. (2000). Negative symptoms: The "pathology" of motivation and goal-directed behaviour. *Trends Neurosciences*, *23*, 412-417.
- Buchanan, R.W. (2007). Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophrenia Bulletin*, *33*(4), 1013-1022.
- Buchbaum, M.S., & Hazlett, E.A. (1998). Position emission tomography studies of abnormal glucose metabolism in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *24*(3), 343-364.
- Buck, B., & Lysaker, P.H. (2013). Consummatory and anticipatory anhedonia in schizophrenia : Stability, and associations with emotional distress and social function over six months. *Psychiatry Research*, *205*(1-2), 30-35. doi: 10.1016/j.psychres.2012.09.008
- Buckley, P.F., & Stahl, S.M. (2007). Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia: therapeutic opportunity or cul-de-sac? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *115*(2), 93-100.
- Burbridge, J.A., & Barch, D.M. (2007). Anhedonia and the experience of emotion in individuals with schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *116*, 30-42.
- Cacioppo, J.T., Gardner, W.L., & Berntson, G.G. (1997). Beyond bipolar conceptualizations and measures: the case of attitudes and evaluative space. *Personality and Social Psychology Reviews*, *1*, 3-25.
- Capdevielle, D., Boulenger, J.-P., Villebrun, D., & Ritchie, K. (2009). Durée d'hospitalisation des patients souffrant de schizophrénie : implication des systèmes de soin et conséquence médicoéconomiques. *Encéphale*, *35*, 394-399. doi: 10.1016/j.encep.2008.11.005
- Carpenter, W.T. Jr., Buchanan, R.W., Breier, A., Kirkpatrick, B., Thaker, G., & Tamminga C. (1991). Psychopathology and the question of neurodevelopmental or neurodegenerative disorder. *Schizophrenia Research*, *5*(3), 192-194.
- Carver, C.S. (2001). Affect and the functional bases of behavior: on the dimensional structure of affective experience. *Personality and Social Psychology Review*, *5*(4), 345-356.

- Cather, C. (2009). Cognitive Behavioral Therapy of Negative Symptoms. *Journal of Clinical Psychology, 65*(8), 815-30. doi: 10.1002/jclp.20614
- Chan, R.C.K., Wang, Y., Huang, J., Shi, Y., Wang, Y., Hong, X., ... Kring, A.M. (2010). Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure in schizophrenia: cross-cultural validation and extension. *Psychiatry Research, 175*(1-2), 181–183. doi: 10.1016/j.psychres.2009.01.020
- Chapman, L.J., & Chapman, J.P. (1978). University of Wisconsin, Madison. The Revised Physical Anhedonia Scale, Unpublished test.
- Charrier, N., Chevreur, K., & Durand-Zaleski, I. (2013). Le coût de la schizophrénie : revue de la littérature internationale. *Encéphale, 39*, S49 – S56. doi : 10.1016/j.encep.2012.11.004
- Cheng, G.L.F., Tang, J.C.Y., Li, F.W.S., Lau, E.Y.Y., & Lee, T.M.C. (2012). Schizophrenia and risk-taking : Impaired reward but preserved punishment processing. *Schizophrenia Research, 136*, 122-127. doi : 10.1016/j.schres.2012.01.002
- Cohen, A.S., Docherty, N.M., Nienow, T., & Dinzeo, T. (2003). Self-reported stress and the deficit syndrome of schizophrenia. *Psychiatry, 66*(4), 308-316.
- Cohen, A.S., Forbes, C.B., Mann, M.C., & Blanchard, J.J. (2006). Specific cognitive deficits and differential domains of social functioning impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 81*(2-3), 227–238.
- Cohen, A., & Minor, K. (2010). Emotional experience in patients with schizophrenia revisited: meta-analysis of laboratory studies. *Schizophrenia Bulletin, 36*, 143–150. doi: 10.1093/schbul/sbn061
- Cohen, A.S., Najolia, G.M., Brown, L.A., & Minor, K.S. (2011). The state-trait disjunction of anhedonia in schizophrenia : Potential affective, cognitive and social-based mechanisms. *Clinical Psychology Review, 31*, 440-448. doi: 10.1016/j.cpr.2010.11.001
- Craig, A.H., Cummings, J.L., Fairbanks, L., Itti, L., Miller, B.L., Li, J., & Mena, I. (1996). Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer disease. *Archives of Neurology, 53*(11), 1116-1120.
- Cummings, J.L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D.A., & Gornbein, J. (1994). The neuropsychiatric inventory : comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology, 44*, 2308-2314.

- D'Argembeau, A., Raffard, S., & van der Linden, M. (2008). Remembering the past and imagining the future in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology, 117*, 247–251. doi: 10.1037/0021-843X.117
- Depp, C.A., Cardenas, V., Harris, S., Vahia, I.V., Patterson, T.L., & Mausbach, B.T. (2011). Psychopathological and functional correlates of behavioral activation and avoidance in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease, 199*(11), 861–865. doi : 10.1097/NMD.0b013e3182349cb7
- Del-Monte, J., Capdevielle, D., Gély-Nargeot, M.C., Yazbek, H., Pupier, F., Boulenger, J.P., & Raffard, S. (2013). Evolution du concept d'apathie : nécessité d'une approche multifactorielle dans la schizophrénie. *Encéphale, 39*, Suppl 1, S57-S63. doi: 10.1016/j.encep.2012.11.005
- Der-Avakian, A., & Markou, A. (2012). The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosciences, 35*(1), 68-77. doi: 10.1016/j.tins.2011.11.005
- Derouesné, C. (2004). Le concept d'apathie : intérêt et limites. *Psychologie & Neuropsychiatrie du Vieillissement, 2*(1), 19-28.
- Dickinson, A., & Balleine, B.(1995). Motivational control of instrumental action. *Current Directions in Psychological Science, 4*(5), 162–167.
- Dobson, D.J., McDougall, G., Busheikin, J., & Aldous, J. (1995). Effects of social skills training and social milieu treatment on symptoms of schizophrenia. *Psychiatric Services, 46*(4), 376-380.
- Dominguez, Mde G., Viechtbauer, W., Simons, C.J., van Os, J., & Krabbendam, L. (2009). Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychological Bulletin, 135*(1), 157-171. doi: 10.1037/a0014415
- Drijgers, R.L., Dujardin, K., Reijnders, J.S., Defebvre, L., & Leentjens, A.F. (2010). Validation of diagnostic criteria for apathy in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders, 16*(10), 656-660. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.08.015
- Dunn, B.D., Dalgleish, T., Lawrence, A.D., Cusack, R., & Ogilvie, A.D. (2004). Categorical and dimensional reports of experienced affect to emotion-inducing pictures in depression. *Journal of Abnorm Psychology, 113*, 654–660.
- Eack, S.M., George, M.M., Prasad, K.M., & Keshavan, M.S. (2008). Neuroanatomical substrates of foresight in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 103*(1-3), 62–70.

- Eaton, W.W., Thara, R., Federman, B., Melton, B., & Liang, K.Y. (1995). Structure and course of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Archives General of Psychiatry*, 52(2), 127-134.
- Eckblad, M.L., Chapman, L.J., Chapman, J.P., & Mishlove, M. (1982). The Revised Social Anhedonia Scale. Unpublished test, University of Wisconsin, Madison.
- Engel, M., Fritzsche, A., & Lincoln, T.M. (2013). Anticipatory pleasure and approach motivation in schizophrenia-like negative symptoms. *Psychiatry Research*, pii: S0165-1781(13)00400-9. doi: 10.1016/j.psychres.2013.07.025
- Enticott, P.G., Ogloff, J.R., & Bradshaw, J.L. (2008). Response inhibition and impulsivity in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 157(1-3), 251–254.
- Evensen, J., Rossenber, J.I., Barder, H., Haahr, U., ten Velden Hegelstad, W., Joa, I., ... McGlashan, T. (2012). Apathy in first episode psychosis patients: A ten year longitudinal follow-up study. *Schizophrenia Research*, 136(1-3), 19-24. doi: 10.1016/j.schres.2011.12.019
- Faerden, A., Barrett, E.A., Nesvag, E., Friis, S., Mander, S.R., Ventura, J., ... Melle, I. (2013). Apathy, poor verbal memory and male gender predict lower psychosocial functioning one year after the first treatment of psychosis. *Psychiatry Research*, (in press). doi: 10.1016/j.psychres.2013.02.007
- Faerden, A., Finset, A., Friis, S., Agartz, I., Barrett, E.A., Nesvag, R., ...Melle, I. (2010). Apathy in first episode psychosis patients: one-year follow-up. *Schizophrenia Research*, 116(1), 20-26. doi: 10.1016/j.schres.2009.10.014
- Faerden, A., Vaskinn, A., Finset A., Agartz, I., Barrett, E.A., Friis, S., ... Melle, I. (2009). Apathy is associated with executive functioning in first episode psychosis. *BMC Psychiatry*, 8(9), 1. doi: 10.1186/1471-244X-9-1
- Favrod, J., Ernst, F., Giuliani, F., & Bonsack, C. (2009). Validation of the Temporal Experience of Pleasure Scale (TEPS) in a French-speaking environment. *Encephale*, 35(3), 241–248. doi: 10.1016/j.encep.2008.02.013
- Fawcett, J., Clark, D.C., Scheftner, W.A., & Gibbons, R.D. (1983). Assessing anhedonia in psychiatric patients. *Archives of Genetic Psychiatry*, 40, 79-84.

- Foussias, G., Mann, S., Zakzanis, K.K., van Reekum, R., & Remington, G. (2009). Motivational deficits as the central link to functioning in schizophrenia: a pilot study. *Schizophrenia Research, 115*(2-3), 333–337. doi: 10.1016/j.schres.2009.09.020
- Foussias, G., & Remington, G. (2010). Negative symptoms in schizophrenia. Avolition and Occam's Razor. *Schizophrenia Bulletin, 36*(2), 359-369. doi: 10.1093/schbul/sbn094
- Freitas, C., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2009). Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 108*(1-3), 11-24. doi: 10.1016/j.schres.2008.11.027
- Friedman, J.I., Harvey, P.D., Coleman, T., Moriaty, P.J., Bowie, C., Parrella, M., ... Davis, K.L. (2001). Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *American Journal of Psychiatry, 158*(9), 1441–1448.
- Friston, K.J., & Frith, C.D. (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome?. *Clinical Neurosciences, 3*, 89-97.
- Gard, D.E., Fisher, M., Garrett, C., Genevsky, A., & Vinogradov, S. (2009). Motivation and its relationship to neurocognition, social cognition, and functional outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 115*(1), 74–81. doi: 10.1016/j.schres.2009.08.015
- Gard, D.E., Gard, M.G., Kring, A.M., & John, O.P. (2006). Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure: A scale development study. *Journal of Research in Personality, 40*, 1086–1102.
- Gard, M.G., & Kring, A.M. (2007). Sex differences in the time course of emotion. *Emotion, 7*(2), 429–437. doi:10.1037/1528-3542.7.2.429
- Gard, D.E., Kring, A.M., Gard, M.G., Horan, W.P., & Green, M.F. (2007). Anhedonia in schizophrenia: Distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophrenia Research, 93*(1-3), 253–260.
- Germans, M.K., & Kring, A.M. (2000). Hedonic deficit in anhedonia: Support for the role of approach motivation. *Personality and Individual Differences, 28*, 659–672.
- Gobry, I. (2000). *Le vocabulaire grec de la philosophie*. Paris : Ellipses.

- Gold, J.M., Waltz, J.A., Prentice, K.J., Morris, S.E., & Heerey, E.A. (2008). Reward processing in schizophrenia: A deficit in the representation of value. *Schizophrenia Bulletin*, *34*, 835-847. doi: 10.1093/schbul/sbn068
- Grant, P.M., Huh, G.A., Perivoliotis, D., Stolar, N.M., & Beck, A.T. (2012). Randomized trial to evaluate the efficacy of cognitive therapy for low-functioning patients with schizophrenia. *Archives General of Psychiatry*, *69*(2), 121-127. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.129
- Gray, J.A. (1982). The neuropsychology of anxiety. *An enquiry into the functions of the septo-hippocampal system*. New York : Oxford University Press.
- Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"?. *Schizophrenia Bulletin*, *26*, 119-136.
- Habib, M. (2004). Athymhormia and disorders of motivation in basal ganglia disease. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, *16*(4): 509-524.
- Haustgen, T., & Sinzelle, J. (2010). Emil Kraepelin (1856-1926) – III. Les grandes entités cliniques. *Annales Médico-Psychologiques*, *168* (8), 645-648. doi:10.1016/j.amp.2010.09.015
- Harvey, P.D., Velligan, D.I., & Bellack, A.S. (2007). Performance-based measures of functional skills: usefulness in clinical treatment studies. *Schizophrenia Bulletin*, *33*(5), 1138-1148.
- Heerey, E.A., & Gold, J.M. (2007). Patients with schizophrenia demonstrate dissociation between affective experience and motivated behavior. *Journal of Abnormal Psychology*, *116*(2), 268–278.
- Heerey, E.A., Matveeva, T.M., & Gold, J.M. (2011). Imagining the future : degraded representations of future rewards and events in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *120*(2), 483-489. doi: 10.1037/a0021810
- Heerey, E.A., Robinson, B.M., McMahon, R.P., Gold, J.M. (2007). Delay discounting in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychology*, *12* (3), 213–221.
- Heinrichs, R.W., Miles, A.A., Smith, D., Zargarian, T., Vaz, S.M., Goldberg, J.O., & Ammari, N. (2008). Cognitive, clinical, and functional characteristics of verbally superior schizophrenia patients. *Neuropsychology*, *22*(3), 321-328. doi: 10.1037/0894-4105.22.3.321
- Heinrichs, R.W., & Zakzanis, K.K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, *12*, 426-445.

- Herbener, E.S., & Harrow, M. (2001). Longitudinal assessment of negative symptoms in schizophrenia/schizoaffective patients, other psychotic patients, and depressed patients. *Schizophrenia Bulletin*, 27(3), 527-537.
- Herbener, E.S., & Harrow, M. (2002). The course of anhedonia during 10 years of schizophrenic illness. *Journal of Abnormal Psychology*, 111, 237-248.
- Herbener, E.S., Harrow, M., & Hill, S.K. (2005). Change in the relationship between anhedonia and functional deficits over a 20-year period in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 75, 97-105.
- Herbener, E. S., Rosen, C., Khine, T., & Sweeney, J. A. (2007). Failure of positive but not negative emotional valence to enhance memory in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 116(1), 43–55.
- Hinson, J.M., Jameson, T.L., & Whitney, P. (2003). Impulsive decision making and working memory. *Journal of Experimental Psychology : Learning, Memory and Cognition*, 29(2), 298–306.
- Ho, B.C., Alicata, D., Ward, J., Moser, D.L., O’Leary, D.S., Arndt, S., & Andreasen, N.C. (2003). Untreated initial psychosis : relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 142-148.
- Ho, B.C., Nopoulos, P., Flaum, M., Arndt, S., & Andreasen, N.C. (1998). Two-year outcome in first-episode schizophrenia predictive value of symptoms for quality of life. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1196–1201.
- Horan, W.P., Blanchard, J.J., Clark, L.A., & Green, M.F. (2008). Affective traits in schizophrenia and schizotypy. *Schizophrenia Bulletin*, 34(5), 856-74. doi: 10.1093/schbul/sbn083
- Horan, W.P., Green, M.F., Kring, A.M., & Nuechterlein, K.H. (2006a). Does anhedonia in schizophrenia reflect faulty memory for subjectively experienced emotions? *Journal of Abnormal Psychology*, 115, 496-508.
- Horan, W.P., Kring, A.M., Blanchard, J.J. (2006b). Anhedonia in schizophrenia : a review of assessment strategies. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 259-273.
- Horan, W.P., Wynn, J.K., Kring, A.M., Simons, R.F., & Green, M.F. (2010). Electrophysiological correlates of emotional responding in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 119(1), 18–30. doi: 10.1037/a0017510

- Isella, V., Iurlaro, S., Piolti, R., Ferrarese, C., Frattola, L., Appollonio, I., Melzi, P., & Grimaldi, M. (2003). Physical anhedonia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology and Neurosurgery and Psychiatry*, *74*(9), 1308–1311.
- Jackson, J. H. (1958). In J. Taylor (Ed.), *Selected writings of John Hughlings Jackson*, 2 Vols.. New York, NY: Basic Books. (Original work published in 1881).
- Jackson, D.C., Mueller, C.J., Dolski, I., Dalton, K.M., Nitschke, J.B., Urry, H. L., ...Davidson, R. J., (2003). Now you feel it, now you don't: Frontal brain electrical asymmetry and individual differences in emotion regulation. *Psychological Science*, *14*, 612–617. doi:10.1046/j.0956-7976.2003.psci_1473.x
- Jaeger, J., Berns, S.M., & Czobor, P. (2003). The multidimensional scale of independent functioning: a new instrument for measuring functional disability in psychiatric populations. *Schizophrenia Bulletin*, *29*, 153-168.
- Janzarik W. (1959). Basic dynamic states in endogenous psychoses, with special reference to the pharmacotherapy of depressive states. *Canadian Psychiatric Association Journal*, *4*, 195-197.
- Jin, Y., Potkin, S.G., Kemp, A.S., Huerta, S.T., Alva, G., Thai, T.M., Carreon, D., & Bunney, W.E. (2006). Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (alphaTMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *32*(3), 556-561.
- Johnson-Selfridge, M., & Zalewski, C. (2001). Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophrenia Bulletin*, *27*, 305-316.
- Kasckow, J., Felmet, K., & Zisook, S. (2011). Managing suicide risk in patients with schizophrenia. *CNS Drugs* *25*(2), 129–143. doi: 10.2165/11586450-000000000-00000
- Kapur, S., & Mamo, D. (2003). Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, *27*, 1081–1090.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., & Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *13*, 261-276.
- Kern, R.E., Green, M.F., Nuechterlein, K.H., & Deng, B.H. (2004). NIMH-MATRICES survey on assessment of neurocognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *72*, 11–19.
- Kiang, M., Christensen, B.K., Remington, G., & Kapur, S. (2003). Apathy in schizophrenia: clinical correlates and association with functional outcome. *Schizophrenia Research*, *63*(1-2), 79-88.

- Kingdon, D.G., & Turkington, D. (2011). Qu'est-ce que la schizophrénie ?. In P. Périard & B. Rivière (Eds.), *Thérapie cognitive de la schizophrénie : une thérapie par le dialogue et l'écoute du sujet* (pp. 21-60). Bruxelles : De Boeck Université.
- Kirkpatrick, B., Buchanan, R.W., McKenney, P.D., Alphas, L.D., Carpenter, W.T. Jr. (1989). The Schedule for the Deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 30, 119-123.
- Kirkpatrick, B., Fenton, W.S., Carpenter, W.T. Jr., & Marder, S.R. (2006). The NIMHMATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 214-219.
- Kirkpatrick, B., Strauss, G.P., Nguyen, L., Fischer, B.A., Daniel, D.G., Cienfuegos, A., & Marder, S.R. (2011). The brief negative symptom scale: psychometric properties. *Schizophrenia Bulletin*, 37(2), 300-305. doi: 10.1093/schbul/sbq059
- Klapproth, F. (2008). Time and decision making in humans. *Cognitive Affective and Behavioral Neuroscience*, 8(4), 509–524.
- Klein, D.F. (1987). Depression and anhedonia. In D.C Clark & J. Fawcett (Eds.), *Anhedonia and affect deficit states* (pp. 1-14). New York : PMA publishing corp.
- Konstantakopoulos, G., Ploumpidis, D., Oulis, P., Patrikelis, P., Soumani, A., Papadimitriou, G.N., & Politis, A.M. (2011). Apathy, cognitive deficits and functional impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 133, 193-198. doi: 10.1016/j.schres.2011.07.003
- Kosmadakis, C.S., Bungener, C., Pierson, A., Jouvent, R., & Widlocher, D. (1995). Translation and validation of the Revised Social Anhedonia Scale (SAS Social Anhedonia Scale). Study of the internal and concurrent validity in 126 normal subjects. *Encephale*, 21, 437-443.
- Kraepelin, E. (1971). In G. M. Robertson, & S. Livingstone (Eds.), *Dementia praecox and paraphrenia* (R.M. Barclay, Trans.). New York, NY: Robert E. Kreiger (Original work published 1919).
- Kraepelin, E. (1990). In J.M. Quen (Ed.), *Psychiatry. A textbook for students and physicians: Volume 2* (H. Metoui & S. Ayed, Trans.). Canton, MA: Science History Publications (Original work published 1899).
- Kring, A.M., & Caponigro, J.M. (2010). Emotion in Schizophrenia : Where Feeling Meets Thinking. *Current Directions in Psychological Science*, 19(4), 255-259.

- Kring, A.M., Germans Gard, M., & Gard, D.E. (2011). Emotion deficits in schiz-zophrenia: timing matters. *Journal fo Abnormal Psychology*, *120*(1), 79-87. doi: 10.1037/a0021402
- Kring, A.M., Gur, R.E., Blanchard, J.J., Horan, W.P., & Reise, S.P. (2013). The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final development and validation. *American Journal of Psychiatry*, *170*(2), 165-172. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12010109
- Kring, A.M., & Moran, E.K. (2008). Emotional response deficits in schizophrenia: insights from affective science. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(5), 819–834. doi: 10.1093/schbul/sbn071
- Kring, A.M., & Neale, J.M. (1996). Do schizophrenic patients show a disjunctive relationship among expressive, experiential, and psychophysiological components of emotion?. *Journal of Abnormal Psychology*, *105*, 249–257.
- Kulhara, P., & Avasthi, A. (2003). Influence of depressive symptoms and premorbid adjustment on factor structure of phenomenology of schizophrenia: a study from India. *Eur Psychiatry*, *18*(5), 226-232.
- Landes, A.M., Sperry, S.D., Strauss, M.E., & Geldmacher, D.S. (2001). Apathy in Alzheimer's disease. *Journal of American Geriatrics Society*, *49*, 1700-1707.
- Laplane, D., & Dubois, B. (2001). Auto-Activation deficit: A basal ganglia related syndrome. *Movement disorders*, *16*, 810-814.
- Lardi, C., Billieux, J., d'Acremont, M., & Van der Linden, M. (2008). A French adaptation of a short version of the sensitivity to punishment and sensitivity to reward questionnaire (SPSRQ). *Personality and Individual Differences*, *45*, 722-725. doi: 10.1016/j.paid.2008.07.019
- Laroi, F. (2005). Nonclinical participants' reports of hallucinatory experiences. *Canadian Journal of Behavioural Science*, *37* (1) : 33-43.
- Larsen, J.T., McGraw, A.P., & Cacioppo, J.T. (2001). Can people feel happy and sad at the same time? *Journal of Personality and Social Psychology*, *81*, 684–696.
- Larson, C.L., & Davidson, R.J. (2001). Prolonged startle blink potentiation following negative stimuli among individuals with relative right frontal EEG asymmetry [Abstract]. *Psychophysiology*, *38*,S9.
- Lecardeur, L., Meunier-Cussac, S., & Dollfus, S. (2013). Troubles cognitifs des sujets présentant un premier épisode psychotique et à haut risque de transition vers la psychose : du repérage à la prise en charge. *Encephale*, *39* Suppl 1, S64-S71. doi: 10.1016/j.encep.2012.10.011

- Lehman, A.F., Goldberg, R., Dixon, L.B., McNary, S., Postrado, L., Hackman, A., & McDonnell, K. (2002). Improving employment outcomes for persons with severe mental illnesses. *Archives General of Psychiatry*, 59(2), 165–172.
- Lenzenweger, M.F., & Dworkin, R.H. (1996). The dimensions of schizophrenia phenomenology. *British Journal of Psychiatry*, 168, 432-410.
- Leucht, S., Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Corves, C., Hunger, H., Schmid, F., ...Davis, J.M. (2009). A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 166, 152-163. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08030368
- Levine, S.Z., & Rabinowitz, J. (2007). Revisiting the 5 dimensions of the Positive and Negative Syndrome Scale. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27(5), 431-436.
- Levy, R. (2012). Apathy: a pathology of goal-directed behaviour. A newconcept of the clinic and pathophysiology of apathy. *Revue Neurologique*, 168(8-9), 585-597. doi: 10.1016/j.neurol.2012.05.003
- Levy, R., & Dubois, B. (2006). Apathy and the functional anatomy ofthe prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cerebral Cortex*, 16(7), 916-928.
- Liddle, P.F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia : a re-examination of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 151, 145-151.
- Lizabeth, L., Jordan, M.S., Zahodne, L.B., Okun, M.S., & Bowers, D. (2013). Hedonic and behavioral deficits associated with apathy in Parkinson's disease : potential treatment implications. *Movement Disorders*, 28(9), 1301-1304. doi: 10.1002/mds.25496
- Llerena, K., Park, S.G., Couture, S.M., & Blanchard, J.J. (2012). Social anhedonia and affiliation : examining behavior and subjective reactions within a social interaction. *Psychiatry Research*, 200(2-3), 679-686. doi: 10.1016/j.psychres.2012.07.050
- Llorca, P.M. (2006). Qu'est-ce que la schizophrénie ?. In P.-M. Llorca (Ed.), *Mieux Connaître la Schizophrénie* (pp.1-20). Montrouge : John Libbey Eurotext.
- Loas, G., Monestes, J.L., Ameller, A., Bubrowszky, M., Yon, V., Wallier, J., ... Gard, D.E. (2009a). Traduction et étude de validation de la version française de l'échelle d'expérience temporelle du plaisir. *Annales Médico-Psychologiques*, 167, 641–648.

- Loas, G., Monestes, J.L., Ingelaere, A., Noisette, C., & Herbener, E.S. (2009b). Stability and relationships between trait or state anhedonia and schizophrenic symptoms in schizophrenia : A 13-year follow-up study. *Psychiatry Research*, *166*(2-3), 132-140. doi: 10.1016/j.psychres.2008.02.010.
- Loas, G., Noisette, C., Kegrad, A., & Boyer, P. (2000). Is anhedonia a specific dimension in chronic schizophrenia?. *Schizophrenia Bulletin*, *26*, 495-506.
- Loewenstein, G.F., Weber, E.U., Hsee, C.K., & Welch, N. (2001). Risk as feelings. *Psychological Bulletin*, *127*, 267–286
- Mäkinen, J., Miettunen, J., Isohanni, M., & Koponen, H., (2008). Negative symptoms in schizophrenia: a review. *Nordic Journal of Psychiatry* *62*(5), 334-341. doi: 10.1080/08039480801959307
- Malla, A.K., Takhar, J.J., Norman, R.M., Marchanda, R., Cortese, L., Haricharan, R., Verdi, M., & Ahmed, R. (2002). Negative symptoms in first episode non-affective psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *105*(6), 431-439.
- Marin, R.S. (1990). Differential diagnosis and classification of apathy. *American Journal of Psychiatry*, *147*, 22-30.
- Marin, R.S. (1991). Apathy, a neuropsychiatric syndrome. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *3*, 243-254.
- Marin, R.S., Biedrzycki, R.C., & Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the apathy evaluation scale. *Psychiatry Research*, *38*, 143-162.
- Marin, R.S., Firinciogullari, S., & Biedrzycki, R.C. (1993). The sources of convergence between measures of apathy and depression. *Journal of affective Disorders*, *28*, 117-124. doi: 10.1016/0165-0327(93)90040-Q
- McGrath, J.J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., & Chant, D. (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine*, *28*, 2-13.
- McGrath, J.J. (2005). Myths and plain truths about schizophrenia epidemiology – the NAPE lecture 2004. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *111*(1), 4-11.
- McGrath, J.J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence and mortality. *Epidemiologic Reviews*, *30*, 67-76. doi: 10.1093/epirev/mxn001

- Messinger, J.W., Trémeau, F., Antonius, D., Mendelsohn, E., Prudent, V., Stanford, A.D., & Malaspina, D. (2011). Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: Implications for DSM-5 and schizophrenia research. *Clinical Psychology Review, 31*(1), 161–168. doi: 10.1016/j.cpr.2010.09.002
- Migneco, O., Benoit, M., Koulibaly, P.M., Dygai, I., Bertogliati, C., Desvignes, P., ... Darcourt, J. (2001). Perfusion brain SPECT and statistical parametric mapping analysis indicate that apathy is a cingulate syndrome: a study in Alzheimer's disease and non demented patients. *NeuroImage, 13*, 896-902.
- Miller, R.E. (1987). Method to study anhedonia in hospitalized psychiatric patients. *Journal of Abnormal Psychology, 96*, 41–45.
- Mitchell, T.R., Thompson, L., Peterson, E., & Cronk, R. (1997). Temporal adjustments in the evaluation of events : the “rosy view”. *Journal of Experimental Social Psychology, 33*, 421-448.
- Möller, H.J. (2007). Clinical evaluation of negative symptoms in schizophrenia. *European Psychiatry, 22*(6), 380-386.
- Morris, R.G., Rushe, T., Woodruffe, P.W., & Murray, R.M. (1995). Problem solving in schizophrenia: a specific deficit in planning ability. *Schizophrenia Research, 14*, 235–246.
- Mueser, K.T. (2000). Cognitive functioning, social adjustment and long-term outcome in schizophrenia. In T. Sharma & P. Harvey (Eds.), *Cognition in schizophrenia* (pp.157-177). Cambridge: Oxford University Press.
- Mueser, K.T., Bellack, A.S., Douglas, M.S., & Morrison, R.L. (1991). Prevalence and stability of social skill deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 5*(2), 167-176.
- Mueser, K.T., Levine, S., Bellack, A.S., Douglas, M.S., & Brady, E.U. (1990). Social skills training for acute psychiatric inpatients. *Hospital Community Psychiatry, 4*(11), 1249-1251.
- Mulin, E., Leone, K., Dujardin, K., Delliaux, M., Leentjens, A., Nobili, F.,... Robert, P.H. (2011). Diagnostic criteria for apathy in clinical practice. *Journal of Geriatric Psychiatry, 26*(2), 158-165. doi: 10.1002/gps.2508
- Muller, M.J., Szegedi, A., Wetzel, H., & Benkert, O. (2001). Depressive factors and their relationships with other symptom domains in schizophrenia, schizoaffective disorder and psychotic depression. *Schizophrenia Bulletin, 27*, 19–28.

- Myin-Germeys, I., Delespaul, P.A., & deVries, M.W. (2000). Schizophrenia patients are more emotionally active than is assumed based on their behavior. *Schizophrenia Bulletin*, 26(4), 847-854.
- Nanko, S., & Moridaira, J. (1993). Reproductive rates in schizophrenic outpatients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 87, 400–404.
- Nuechterlein, K.H., Barch, D.M., Gold, J.M., Goldberg, T.E., Green, M.F., & Heaton, R.K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Researcher*, 72, 29–39.
- Ollat, H., & Bottéro, A. (2000). Apathie et motivation. *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats*, 9, 17-25.
- Oorschot, M., Lataster, T., Thewissen, V., Lardinois, M., van Os, J., Delespaul, P., & Myin-Germeys, I. (2013). Emotional experience in negative symptoms of schizophrenia : no evidence for a generalized hedonic deficit. *Schizophrenia Bulletin*, 39(1), 217-225. doi: 10.1093/schbul/sbr137
- Overall, J.E., & Gorham, D.R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, 10, 799-812.
- Padrão, G., Mallorqui, A., Cucurell, D., Marco-Pallares, J., & Rodriguez-Fornells, A. (2012). Neurophysiological differences in reward processing in anhedonics. *Cognitive and Affective and Behavioral Neurosciences*, 13(1), 102-115. doi: 10.3758/s13415-012-0119-5
- Pelizza, L., & Ferrari, A. (2009). Anhedonia in schizophrenia and major depression : state or trait? *Annals of Genetic Psychiatry*, 8, 8-22. doi: 10.1186/1744-859X-8-22
- Peralta, V., & Cuesta, M.J. (2001). How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia ? Issues influencing their ascertainment. *Schizophrenia Research*, 49 (3), 269-285.
- Raffard, S., Esposito, F., Boulenger, J.-P., & Van der Linden, M. (2013). Impaired ability to imagine future pleasant events is associated with apathy in schizophrenia. *Psychiatry Research (in press)*. doi: 10.1016/j.psychres.2013.04.016
- Ready, R.E., Robinson, M.D., & Weinberger M. (2006). Age differences in the organization of emotion knowledge: effects involving valence and time frame. *Psychology Aging*, 21, 726-736.
- Ressler, N. (2004). Rewards and punishments, goal-directed behavior and consciousness. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28, 27-39.

- Reynolds, J. R. (1861). *Epilepsy: Its symptoms, treatment, and relation to other chronic convulsive diseases*. London, UK: John Churchill.
- Reynolds, B. (2006). A review of delay-discounting research with humans: relations to drug use and gambling. *Behavioral Pharmacology*, *17*(8), 651–667.
- Robert, P.H., Clairet, S., Benoit, M., Koutaich, J., Bertogliati, C., Tible, O., ... Bedoucha, P. (2002). The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *17*, 1099-1105.
- Robert, P., Onyike, C.U., Leentjens, A.F.G., Dujardin, K., Aalten, P., Starkstein, S., ... Byrne, J. (2009). Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *European Psychiatry*, *24*, 98-104. doi: 10.1016/j.eurpsy.2008.09.001
- Robert, P.H., Verhey, F.R., Byrne, E.J., Hurt, C., De Deyn, P.P., Nobili, F.,... Vellas, B. (2005). Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. *European Psychiatry*, *20*(7), 490-496. doi: 10.1016/j.eurpsy.2004.09.031
- Rodier, M., Prévost, M., Renoult, L., Lionnet, C., Kwann, Y., Dionne-Dostie, E., Chapleau, I., & Debruille, J.B. (2011). Healthy people with delusional ideation change their mind with conviction. *Psychiatry Research*, *189*(3), 433-439. doi: 10.1016/j.psychres.2011.06.018
- Robinson, M.D., & Clore, G.L. (2002a). Belief and feelings : evidence for an accessibility model of emotional self-report. *Psychological Bulletin*, *128*, 934-60.
- Robinson MD, & Clore GL (2002b). Episodic and semantic knowledge in emotional self-report : evidence for two judgment processes. *Journal of Personality and Social Psychology*, *83*, 198-215.
- Roth, R.M., Flashman, L.A., Saykin, A.J., McAllister, T.W., & Vodaver, R. (2004). Apathy in schizophrenia: reduced frontal lobe volume and neuropsychological deficits. *American Journal of Psychiatry*, *161*(1), 157-159.
- Rubin, D.C., & Wetzell, A.E. (1996). One hundred years of forgetting: A quantitative description of retention. *Psychological Review*, *103*, 734–60.
- Sayers, S.L., Curran, P.J., & Mueser, K.T. (1996). Factor structure and construct validity of the scale for the assessment of negative symptoms. *Psychological Assessment* *8*, 269–280.

- Schmidt, R.C., & Richardson, M.J. (2008). Dynamics of interpersonal coordination. In A. Fuchs & V. Jirsa (Eds), *Coordination: Neural, Behavioral and Social Dynamics* (pp. 281-308). Springer-Verlag : Heidelberg.
- Scholten, M.R.M., van Honk, J., Aleman, A., & Kahn, R.S. (2006). Behavioral inhibition system (BIS), behavioral activation system (BAS) and schizophrenia: relationship with psychopathology and physiology. *Journal of Psychiatric Research*, *40*, 638–645.
- Scott, J. (1993). Homelessness and mental illness. *British Journal of Psychiatry*, *162*, 314-324.
- Sharma, T., & Antonova, L. (2003). Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences, and future treatment. *Psychiatric Clinics North America*, *26*(1), 25-40.
- Schultz, W. (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, *36*(2), 241–263.
- Schultz W. (2007). Multiple dopamine functions at different time courses. *Annual Reviews of Neurosciences*, *30*, 259-288.
- Silver, H., & Shlomo, N. (2002). Anhedonia and Schizophrenia : How Much Is in the Eye of the beholder?. *Comprehensive Psychiatry*, *43* (1), 65-68.
- Simon, J.J., Biller, A., Walther, S., Roesch-Ely, D., Stippich, C., Weisbrod, M., & Kaiser, S. (2010). Neural correlates of reward processing in schizophrenia – Relationship to apathy and depression. *Schizophrenia Research*, *118*, 154-161. doi:10.1016/j.schres.2009.11.007
- Sinzelle, J. (2008). *Cent Ans de Démence Précoce. Grandeur et Décadence d'une Maladie de la Volonté*. Thèse de médecine, Université de Strasbourg, France.
- Sloan, D.M., Strauss, M.E., Quirk, S.W., & Sajatovic, M. (1997). Subjective and expressive emotional responses in depression. *Journal of Affect Disorder*, *46*, 135–141.
- Snaith, R.P., Hamilton, M., Morley, S., Humayan, A., Hargreaves, D., & Trigwell, P. (1995). A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *British Journal of Psychiatry*, *167*, 99-103.
- Snezhnevsky, A. (1968). The symptomatology, clinical forms and nosology of schizophrenia. In J. Howells (Ed.), *Modern perspectives in world psychiatry* (pp. 425–447). New York, NY: Brunner-Mazel.

- Sockeel, P., Dujardin, K., Devos, D., Denève, C., Destée, A., & Defebvre, L. (2006). The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77(5), 579-584.
- Somlai, Z., Moustafa, A.A., Kéri, S., Myers, C.E., & Gluck, M.A. (2011). General functioning predicts reward and punishment learning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 127(1-3), 131-136. doi: 10.1016/j.schres.2010.07.028
- Stahl, SM. (2003). *Psychopharmacologie essentielle*. Paris : édition Flammarion.
- Stanislaw, C.A., & Carson, R.C. (2004). Schizophrenia: A critical examination. In H.E. Adams, & P.B. Sutker (Eds.), *Comprehensive Handbook of Psychopathology* (pp. 403–441). (3d Ed.). New York, NY: Springer Science and Business Media, LLC.
- Starkstein, S.E., & Leentjens, A.F.G. (2008). The nosological position of apathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79(10), 1088-1092. doi: 10.1136/jnnp.2007.136895
- Starkstein, S.E., Mayberg, H.S., Preziosi, T.J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R.G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 4, 134-139.
- Starkstein, S.E., Petracca, G., Chemerinski, E., & Kremer, J. (2001). Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 158(6), 872-877.
- Strauss, J.S., Carpenter, W.T. Jr. & Bartko, J.J. (1974). The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 61–69.
- Strauss, G.P., & Gold, J.M. (2012). A new perspective on anhedonia in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 169(4), 364-373. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11030447
- Strauss, G.P., Harrow, M., Grossman, L.S., & Rosen, C. (2010). Periods of recovery in deficit syndrome schizophrenia : a 20-year multi-follow-up longitudinal study. *Schizophrenia Bulletin*, 36(4), 788-799. doi: 10.1093/schbul/sbn167
- Stauss, G.P., Horan, W.P., Kirkpatrick, B., Fischer, B.A., Keller, W.R, Miski, P., ... Carpenter, W.T. Jr. (2013). Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *Journal of Psychiatry Research*, 47(6), 783-790. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.01.015

- Strauss, G.P., Robinson, B.M., Waltz, J.A., Franck, M.J., Kasanova, Z., Herbener, E.S., & Gold, J.M. (2011a). Patients with schizophrenia demonstrate inconsistent preference judgments for affective and nonaffective stimuli. *Schizophrenia Bulletin*, 37(6), 1295-304. doi: 10.1093/schbul/sbq047
- Strauss, G.P., Wilbur, R.C., Warren, K.R., August, S.M., & Gold, J.M. (2011b). Anticipatory vs. consummatory pleasure : What is the nature of hedonic deficits in schizophrenia?. *Psychiatry Research*, 187(1-2), 36-40. doi: 10.1016/j.psychres.2011.01.012.
- Stuss, D.T., Van Reekum, R., & Murphy, K.J. (2000). *Differentiation of states and causes of apathy*. 1 ed. New York: Oxford University Press.
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S. & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives General of Psychiatry*, 60, 1187-1192.
- Suto, M., & Frank, G. (1994). Future time perspective and daily occupations of persons with chronic schizophrenia in a board and care home. *American Journal of Occupation Therapy*, 48(1), 7–18.
- Tabachnick, B.G., & Fidell, L.S. (2001). *Using multivariate statistics*. Boston : Pearson Education, Inc.
- Tandon, R. (2012). The nosology of schizophrenia: towards DSM-5 and ICD-11. *Psychiatric Clinics North America*, 35(3), 555–569. doi: 10.1016/j.psc.2012.06.001
- Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D.M., Bustillo, J., Gur, R.E., Heckers, S., Carpenter, W.T. Jr. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research* (in press). doi: 10.1016/j.schres.2013.05.028
- Taylor, M.A., & Abrams, R. (1978). The prevalence of schizophrenia : a reassessment using modern diagnostic criteria. *American Journal of Psychiatry*, 135(8), 945-948.
- Tek, C., Kirkpatrick, B., & Buchanan, R.W. (2001). A five-year followup study of deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49(3), 253-60.
- Thomas, P., Bubrovsky, M., & Jardri, R. (2009). Fonctions exécutives et schizophrénie. *Revue de Neuropsychologie*, 1(1), 65-69.
- Thornicroft, G., Tanselle, M., Becker, T., Knapp, M., Leese, M., Schene, A., & Vazquez-Barguero, J.L. (2004). The personal impact of schizophrenia in Europe. *Schizophrenia Research*, 69, 125-132. doi:10.1016/S0920-9964(03)00191-9

- Torrubia, R., Ávila, C., Molto, J., & Caseras, X. (2001). The Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire (SPSRQ) as a measure of Gray's anxiety and impulsivity dimensions. *Personality and Individual Differences, 31*, 837–862.
- Trémeau, F., Antonius, D., Cacioppo, J.T., Ziwich, R., Butler, P., Malaspina, D., & Javitt, D.C. (2010). Anticipated, on-line and remembered positive experience in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 122*(1-3), 199–205. doi: 10.1016/j.schres.2009.10.019
- Trémeau, F., Nolan, K.A., Malaspina, D., & Javiyy, D. (2012). Behavioral validation of avolition in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 138*, 255-261. doi:10.1016/j.schres.2012.02.018
- Ursu, S., Kring, A.M., Gard, M.G., Minzenberg, M.J., Yoon, J.H., Ragland, J.D., Solomon, M., & Carter, C.S. (2011). Prefrontal cortical deficits and impaired cognition-emotion interactions in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry, 168*, 276–285. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09081215
- Van Os, J., Linscott, I., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., & Krabbendam, L. (2009). A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: Evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychological Medicine, 39*, 179-195. doi: 10.1017/S0033291708003814
- Volz, M., Hamm, A.O., Kirsch, P., & Rey, E.R. (2003). Temporal course of emotion startle modulation in schizophrenia patients. *International Journal of Psychophysiology, 49*(2), 123-137.
- Voruganti, L.N., Heslegrave, R.J., & Awad, A.G. (1997). Neurocognitive correlates of positive and negative syndromes in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry, 42*(10), 1066-1071.
- Waltz, J.A., Frank, M.J., Robinson, B.M., & Gold, J.M. (2007). Selective reinforcement learning deficits in schizophrenia support predictions from computational models of striatal–cortical dysfunction. *Biological Psychiatry, 62*(7), 756–764.
- Weiler, J.A., Bellebaum, C., Brüne, M., Juckel, G., & Daum, I. (2009). Impairment of probabilistic reward-based learning in schizophrenia. *Neuropsychology, 23*(5), 571–580. doi: 10.1037/a0016166
- Weston, R., & Gore, P. A. (2006). A brief guide to structural equation modeling. *The Counseling Psychologist, 34*, 719-751. doi: 10.1177/0011000006286345
- Wise, R.A. (2002). Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. *Neuron, 36*(2), 229–240.

- World Health Organization (1993). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic criteria for research*. Geneva, WHO.
- Yee, C.M., Mathis, K.I., Sun, J.C., Sholty, G.L., Lang, P.J., Bachman, P., ... Nuechterlein, K.H. (2010). Integrity of emotional and motivational states during the prodromal, first-episode, and chronic phases of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology, 119*(1), 71-82. doi: 10.1037/a0018475
- Yung, A.R., & McGorry, P.D. (1996). The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin, 22*(2), 353-70.
- Zahodne, L.B., Young, S., Kirsch-Darrow, L., Nisenzon, A. Fernandez, H.H., Okun, M.S., & Browsers, D. (2009). Examination of the Lille Apathy Rating Scale in Parkinson disease. *Movement Disorder, 24*(5), 667-683. doi: 10.1002/mds.22441
- Zito, W., Greig, T.C., Wexler, B.E., & Bell, M.D. (2007). Predictors of on-site vocational support for people with schizophrenia in supported employment. *Schizophrenia Research, 94*(1-3), 81-88.
- Zubin, J., Steinhauer, S.R., & Condray, R. (1992). Vulnerability to relapse in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry, 161*, 13-18.

Annexes

Annexe A : Critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM IV et le DSM V (points communs et différences) (Tandon et al. 2013)

Critères diagnostiques de la schizophrénie selon		
	DSM IV	DSM V
Critère A : Symptômes caractéristiques de la schizophrénie	<p>Présence d'au moins deux des manifestations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Idées délirantes - Hallucinations - Discours désorganisé - Comportements grossièrement désorganisés ou catatoniques - Symptômes négatifs (émoussement affectif, alogie ou avolition) <p>Pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement).</p> <p><i>Note.</i> La présence de délires ou d'hallucinations valide le critère A.</p>	<p>Présence d'au moins deux des manifestations suivantes avec la présence d'au moins un des 3 premiers symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Idées délirantes - Hallucinations - Discours désorganisé - Comportements grossièrement désorganisés ou catatoniques - Symptômes négatifs (diminution des expressions émotionnelles ou avolition) <p>Pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement).</p> <p>Suppression de la note : les symptômes positifs sont traités comme les autres symptômes.</p>
Critère B : Notion de handicap	Présence d'un dysfonctionnement dans les relations interpersonnelles, professionnelles ou des activités (handicap).	
Critère C : Notion de durée	Les symptômes doivent persistés depuis au moins six mois	
Critères D. E : Diagnostic différentiel	Critères D et E : absence de facteurs étiologiques potentiels (e.g., être sous l'emprise de drogue), trouble du métabolisme, trouble bipolaire, trouble schizo-affectif, d'affection médicale ou d'effet iatrogène.	
Critère F : Diagnostic différentiel	<p>Trouble envahissant du développement (autisme)</p>	<p>Trouble envahissant du développement (autisme) ou autre trouble de la communication apparu dans l'enfance.</p>

Annexe B : Outils d'évaluation des symptômes négatifs dans la schizophrénie

Outils d'évaluation	Symptômes négatifs
SANS	<p>Retrait ou pauvreté affective (expression figée du visage. diminution des mouvements spontanés. pauvreté de l'expression gestuelle. pauvreté du contact visuel. absence de réponses affectives. affect inapproprié. monotonie de la voix)</p> <p>Alogie (pauvreté du discours. pauvreté du contenu du discours. barrages. augmentation des latences des réponses)</p> <p>Avolition/Apathie (toilette/hygiène. manque d'assiduité au travail ou à l'école. anergie physique)</p> <p>Anhédonie/Retrait social (intérêts et activités de loisirs. intérêts et activités sexuels. incapacité à vivre des relations étroites ou intimes. relation avec les amis et collègues)</p> <p>Attention (inattention dans les activités sociales. inattention durant la cotation)</p>
PANSS	<p>Emoussement de l'expression des émotions</p> <p>Retrait affectif</p> <p>Mauvais contact</p> <p>Repli social passif/apathique</p> <p>Difficultés d'abstraction</p> <p>Absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation</p> <p>Pensée stéréotypée</p>
NSA-16	<p>Retrait affectif (référence à l'émoussement affectif)</p> <p>Inactivité sociale (référence au retrait social)</p> <p>Difficulté dans la communication (référence à l'alogie)</p> <p>Manque de motivation (référence à l'avolition/apathie)</p> <p>Ralentissement moteur</p>
BPRS	<p>Emoussement affectif (expression émotionnelle faciale. gestuelle et vocale)</p> <p>Retrait émotionnel (affects inappropriés. mauvais contact. absence d'implication émotionnelle)</p> <p>Alogie (pauvreté du discours. barrage. contenu du discours)</p> <p>Négligence personnelle (hygiène. apparence ou comportement nutritif)</p> <p>Ralentissement moteur</p> <p>Distractibilité</p>

CAIN	<p>Expression (prosodie vocale. gestuelle. faciale. discours : émoussement affectif et alogie)</p> <p>Motivation / Plaisir (plaisir anticipatoire. plaisir expérimenté lors de la dernière semaine. motivation dans les domaines social. loisirs et professionnel : anhédonie et avolition/apathie)</p>
BNSS	<p>Anhédonie (intensité et fréquence du plaisir et intensité du plaisir anticipatoire)</p> <p>Retrait social</p> <p>Avolition</p> <p>Émoussement affectif (expression faciale. gestuelle et vocale)</p> <p>Alogie (quantité du discours. spontanéité dans la conversation)</p>
SDS	<p>Pauvreté affective (référence à l'émoussement affectif)</p> <p>Diminution du champ émotionnel (référence à l'émoussement affectif)</p> <p>Pauvreté du discours (référence à l'alogie)</p> <p>Diminution du sens de l'objet (référence à l'alogie)</p> <p>Perte des intérêts (référence à l'anhédonie)</p> <p>Diminution comportement social (référence à l'anhédonie. au retrait social. et à l'avolition)</p>

Annexe C : The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS ; Kay et al., 1987)

	A B S E N T	M I N I M E	L I M I T E D	M O D E R A T E	M O D E R A T E / S E V E R E	S E V E R E	E X T R E M E	
1	Idées délirantes	1	2	3	4	5	6	7
2	Désorganisation conceptuelle	1	2	3	4	5	6	7
3	Comportement hallucinatoire	1	2	3	4	5	6	7
4	Excitation	1	2	3	4	5	6	7
5	Idées de grandeur	1	2	3	4	5	6	7
6	Méfiance/Persécution	1	2	3	4	5	6	7
7	Hostilité	1	2	3	4	5	6	7
8	Emoussement affectif	1	2	3	4	5	6	7
9	Retrait affectif	1	2	3	4	5	6	7
10	Mauvais contact	1	2	3	4	5	6	7
11	Repli social/Apathie	1	2	3	4	5	6	7
12	Difficultés d'abstraction	1	2	3	4	5	6	7
13	Absence de spontanéité et de fluidité de la conversation	1	2	3	4	5	6	7
14	Pensées stéréotypées	1	2	3	4	5	6	7
15	Préoccupations somatiques	1	2	3	4	5	6	7
16	Anxiété	1	2	3	4	5	6	7
17	Culpabilité	1	2	3	4	5	6	7
18	Tension	1	2	3	4	5	6	7
19	Maniérisme et trouble de la posture	1	2	3	4	5	6	7
20	Dépression	1	2	3	4	5	6	7
21	Ralentissement moteur	1	2	3	4	5	6	7
22	Non coopération	1	2	3	4	5	6	7
23	Contenu inhabituel de la pensée	1	2	3	4	5	6	7
24	Désorientation	1	2	3	4	5	6	7
25	Manque d'attention	1	2	3	4	5	6	7
26	Manque de jugement et de conscience de la maladie	1	2	3	4	5	6	7
27	Troubles de la volition	1	2	3	4	5	6	7
28	Mauvais contrôle pulsionnel	1	2	3	4	5	6	7
29	Préoccupation excessive de soi	1	2	3	4	5	6	7
30	Evitement social actif	1	2	3	4	5	6	7

Annexe D : The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS; Andreasen, 1989)

	A B S E N T	D O U B T E	L E G E R	M O D E R A T E	I N T E N S E	S E V E R E	
1	Expression figée du visage	0	1	2	3	4	5
2	Diminution des mouvements spontanés	0	1	2	3	4	5
3	Pauvreté de l'expression gestuelle	0	1	2	3	4	5
4	Pauvreté du contact visuel	0	1	2	3	4	5
5	Absence de réponses affectives	0	1	2	3	4	5
6	Affects inappropriés	0	1	2	3	4	5
7	Monotonie de la voix	0	1	2	3	4	5
8	Evaluation globale de la pauvreté affective	0	1	2	3	4	5
9	Pauvreté du discours	0	1	2	3	4	5
10	Pauvreté du contenu du discours	0	1	2	3	4	5
11	Barrages	0	1	2	3	4	5
12	Augmentation de la latence de la réponse	0	1	2	3	4	5
13	Evaluation globale de l'alogie	0	1	2	3	4	5
14	Toilette/ hygiène	0	1	2	3	4	5
15	Manque d'assiduité à l'école ou au travail	0	1	2	3	4	5
16	Anergie physique	0	1	2	3	4	5
17	Evaluation globale de l'apathie	0	1	2	3	4	5
18	Intérêts et activités de loisirs	0	1	2	3	4	5
19	Intérêts et activités sexuels	0	1	2	3	4	5
20	Incapacités à vivre des relations étroites intimes	0	1	2	3	4	5
21	Relations avec les amis et les collègues	0	1	2	3	4	5
22	Evaluation globale de l'anhédonie	0	1	2	3	4	5
23	Inattention dans les activités sociales	0	1	2	3	4	5
24	Inattention durant la cotation	0	1	2	3	4	5
25	Evaluation globale de l'attention	0	1	2	3	4	5

Note. Le facteur manque de motivation est composé des items 15, 16, 18, 19, 20, 21

Annexe E : Echelle de Dépression de Calgary pour la Schizophrénie (CDSS ;

Addington et al., 1993)

		A	L	M	S
		B	E	O	E
		S	G	D	V
		E	E	E	E
		N	R	R	R
		T	E	E	E
				E	
1	Humeur dépressive	0	1	2	3
2	Désespoir	0	1	2	3
3	Autodépréciation	0	1	2	3
4	Idées de Référence de culpabilité	0	1	2	3
5	Culpabilité pathologique	0	1	2	3
6	Dépression matinale	0	1	2	3
7	Eveil hâtif	0	1	2	3
8	Suicide	0	1	2	3
9	Dépression observée	0	1	2	3

Annexe F : Echelle Global du fonctionnement (EGF, Axe V du DSM-IV-TR)

EGF

100

Niveau supérieur de fonctionnement dans une grande variété d'activités. N'est jamais débordé par les problèmes rencontrés. Est recherché par autrui en raison de ses nombreuses qualités. Absence de symptômes.

91

90

Symptômes absents ou minimes (p. ex. anxiété légère avant un examen), fonctionnement satisfaisant dans tous les domaines, intéressé et impliqué dans une grande variété d'activités, socialement efficace, en général satisfait de la vie, pas plus de problèmes ou de préoccupations que les soucis de tous les jours (p.ex conflit occasionnel avec des membres de la famille)

81

80

Si des symptômes sont présents, ils sont transitoires et il s'agit de réactions prévisibles à des facteurs de stress (p. ex. des difficultés de concentration après une dispute familiale) ; pas plus qu'un handicap léger du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. fléchissement temporaire du travail scolaire).

71

70

Quelques symptômes légers (p. ex. humeur dépressive et insomnie légère) ou une certaine difficulté dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. école buissonnière épisodique ou vol en famille) mais fonctionne assez bien de façon générale et entretient plusieurs relations interpersonnelles positives.

61

60

Symptômes d'intensité moyenne (p. ex. émoussement affectif, prolixité circonlocutoire, attaques de panique épisodiques) ou difficultés d'intensité moyenne dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. peu d'amis, conflits avec les collègues de travail).

51

- 50
Symptômes importants (p. ex. idéation suicidaire, rituels obsessionnels sévères, vols répétés dans les grands magasins) ou handicap important dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. absence d'amis, incapacité à garder un emploi).
- 41
- 40
Existence d'une certaine altération du sens de la réalité ou de la communication (p. ex. discours par moments illogique, obscur ou inadapté) ou handicap majeur dans plusieurs domaines, p. ex. le travail, l'école, les relations familiales, le jugement, la pensée ou l'humeur (p. ex. un homme déprimé évite ses amis, néglige sa famille et est incapable de travailler ; un enfant bat fréquemment des enfants plus jeunes que lui, se montre provoquant à la maison et échoue à l'école)
- 31
- 30
Le comportement est notablement influencé par des idées délirantes ou des hallucinations ou trouble grave de la communication ou de jugement (par ex. parfois incohérent, actes grossièrement inadaptés, préoccupation suicidaire) ou incapable de fonctionner dans tous les domaines (par ex. reste au lit toute la journée, absence de travail, de foyer ou d'amis).
- 21
- 20
Existence d'un certain danger d'auto ou d'hétéro-agression (p. ex. tentative de suicide sans attente précise de la mort, violence fréquente, excitation maniaque). Ou incapacité temporaire à maintenir une hygiène corporelle minimum (p. ex. se barbouille d'excréments). Ou altération massive de la communication (p. ex. incohérence indiscutable ou mutisme).
- 11
- 10
Danger persistant d'hétéro-agression grave (p. ex. accès répétés de violence) Ou incapacité durable à maintenir une hygiène corporelle minimum ou geste suicidaire avec attente précise de la mort.
- 1

Annexe G : The Lille Apathy Rating Scale (LARS ; Sockel et al., 2006)

1. Activité de la vie quotidienne

-Pendant la journée, qu'est-ce que vous faites ? Racontez –moi une de vos journées.

--

Délai de réponse

Pas de réponse	2
Réponse après incitation	1
Réponse spontanée mais après un temps d'attente	0
Réponse immédiate, une activité sans hésiter	-1
Réponse immédiate, plusieurs activités sans hésiter	-2

Nombre et variété des activités citées

Aucune	2
Une activité puis nécessité d'inciter pour obtenir la suite	1
Une ou plusieurs activités citées	0
Organisation détaillée d'une journée « type » et toutes les journées se déroulent selon le même schéma	-1
Organisation détaillée de la journée mais la réponse montre qu'il existe une variété d'activités selon les jours de la semaine ou les moments de l'année (p.ex. ménage, cinéma ou TV, jardin, viste amis etc.)	-2

2. Centres d'intérêts

- Qu'est-ce qui vous intéresse ? Qu'est-ce que vous aimez bien faire pour vous occuper ?

--

Délai de réponse

Pas de réponse	2
Réponse après incitation	1
Réponse spontanée mais après un temps d'attente	0
Réponse immédiate, une activité sans hésiter	-1
Réponse immédiate, plusieurs activités sans hésiter	-2

Nombre d'activités citées

Aucune ou une seule	1
plusieurs	0
Regrets de devoir faire des choix	-1

- Combien de fois par semaine faites vous...(premier centre d'intérêt cité ci-dessus) ?

Moins d'une fois/semaine	1
1 ou plusieurs fois/semaine	0
Regret de ne pouvoir y consacrer plus de temps	-1

3. Prise d'initiatives

- En général, est ce que vous faites les choses de vous même ou est-ce qu'on doit un peu vous forcer ?

Oui, il faut me pousser	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Non, je les fais par moi-même	-1

- Quand vous devez aller à un rendez vous, à une réunion ou une cérémonie, est-ce qu'on doit vous dire d'aller vous préparer ?

Oui, il faut me le dire	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Non, je le fais spontanément	-1

- Quand vous avez un rendez vous à prendre (chez le médecin ou le dentiste), est ce que vous y pensez de vous même ou est ce que vous attendez que quelqu'un s'en occupe ?

Oui, j'attends que quelqu'un s'en occupe à ma place	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Non, je le fais par moi-même	-1

- Prenez vous facilement part aux activités de la vie quotidienne ou faut il vous le demander ?

Oui, il faut me le demander	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Non, je les fais spontanément	-1

4. intérêt pour la nouveauté

- Est ce que vous aimez découvrir quelque chose de nouveau (une nouvelle émission de TV ou un nouveau livre ?)

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis intéressé	-1

- Est ce que vous aimez essayer de nouveaux produits ou de nouveaux outils ou une recette de cuisine que vous ne connaissez pas ?

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, j'aime découvrir ce que je ne connais pas	-1

- Est ce que vous aimez aller dans un endroit où vous n'êtes jamais allé ?

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, j'aime découvrir un endroit que je ne connais pas	-1

- Quand vous sortez en voiture ou quand vous voyagez en train ou autobus, est ce que vous prenez plaisir à regarder le paysage, les maisons ?

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je m'intéresse à ce qui a changé	-1

5. Efforts volontaires - Motivation

- Quand vous décidez de faire quelque chose, est ce que vous faites facilement des efforts pour réussir ou est ce que c'est difficile ?

Non, c'est difficile pour moi de faire des efforts	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je fais des efforts	-1

- Quand vous ne réussissez pas à faire quelque chose, est ce que vous essayer d'autres solutions ?

Non, j'abandonne	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, j'essaie à nouveau	-1

- Quand vous avez décidé de faire quelque chose, est ce que vous continuez jusqu'au bout ou est ce qu'il vous arrive de laisser tomber, d'abandonner ?

Non, il m'arrive d'abandonner (je suis vite découragé)	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je vais jusqu'au bout	-1

- Quand vous ne trouvez pas quelque chose (un papier ou un objet), est ce que vous le recherchez ?

Si je ne retrouve pas rapidement, je m'arrête de chercher très vite	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Je continue à chercher jusqu'à ce que je trouve	-1

6. Intensité des émotions

- Quand vous regardez un film, est ce que vous êtes facilement ému, touché ?

Non, je n'ai pas d'émotion particulière	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis facilement touché	-1

- quand on vous raconte une histoire drôle ou quand vous voyez des sketches comiques à la TV, est ce que vous riez facilement ?

Non, je n'ai pas d'émotion particulière	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, cela me fait plaisir	-1

- Est ce que l'annonce d'une mauvaise nouvelle vous rend triste ?

Non, je n'ai pas d'émotion particulière	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis triste, je me fais du souci	-1

7. Inquiétude

- Quand vous avez un ennui (p.ex. une panne), est ce que cela vous préoccupe ?

Non	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je me fais facilement du souci	-1

- Quand quelque chose ne va pas, quand vous avez un imprévu, est ce que vous pensez à une solution ?

Non, je laisse tomber	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je cherche des solutions	-1

- Quand votre conjoint ou vos enfants ont un petit souci (de santé par ex.), est ce que cela vous touche, est ce que vous y pensez ?

Non, cela ne me touche pas trop	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis inquiet	-1

- Est ce que vous prenez régulièrement des nouvelles de votre entourage ?

Non, souvent j'attends qu'on m'en donne	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je demande souvent des nouvelles (je téléphone etc.)	-1

8. Vie sociale et comportement social

- Est ce que vous avez des amis ?

Non, pas beaucoup ou je ne les vois plus	1	<input type="checkbox"/>
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0	
Oui, et cela compte pour moi	-1	

- Quand vous les rencontrez, est ce que vous prenez plaisir à passer du temps avec eux ou est ce que c'est plutôt une obligation ?

Non, c'est plutôt une contrainte	1	
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0	
Oui, j'y prends plaisir	-1	

- Dans la conversation, est ce que vous prenez facilement la parole ou est ce plutôt les autres qui vous parlent en premier ?

Non, je ne parle que si quelqu'un m'adresse la parole en premier	1	
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0	
Oui, je prends facilement la parole	-1	

- Lors d'une discussion, est ce que vous donnez facilement votre avis ou est ce que vous avez tendance à vous ranger derrière l'opinion des autres ?

Non, je préfère me ranger derrière l'opinion des autres	1	
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0	
Oui, je donne facilement mon opinion	-1	

9. Capacités d'auto-critique

- Quand vous avez terminé quelque chose, vous arrive t'il de faire le bilan, de penser à ce qui va et à ce qui ne va pas ?

Non, je n'y pense pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je fais le bilan	-1

- Après avoir pris une décision, est ce qu'il vous arrive de penser que vous avez fait un mauvais choix ?

Non, je suis satisfait des choix que je fais	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je regrette parfois certains choix	-1

- Quand vous avez été désagréable avec quelqu'un, est ce qu'il vous arrive de le regretter ?

Non, cela m'est égal	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis déçu de moi-même	-1

- Dans une discussion, si à u moment vous vous rendez compte que vous avez tort, est ce que vous êtes prêt à l'admettre, au moins pour vous même ?

Non, je ne pense pas avoir tort	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je l'admets	-1

Sous échelles		Scores								
		-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Activités de la vie quotidienne	AVQ	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Centres d'intérêt	INT	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Prise d'initiative	INI	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Intérêt pour la nouveauté	INO	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Efforts volontaires	EV	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Intensité des émotions	IE	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Inquiétude	I	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Vie sociale	VS	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Capacité d'autocritique	CA	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Score total		/36								

Scores factoriels calculés à partir des scores partiels provenant des formules indiquées ci dessous (Sockeel et al., 2006).

Facteurs et formules de calcul		Scores								
		-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Curiosité intellectuelle (INT+INO+EV+VS)/4	CI	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Implication émotionnelle (IE+I)/2	IEMO	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Activité et prise d’initiative (AVQ+INI)/2	API	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Capacités d’autocritique (CA)	CA	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4

Scores factoriels calculés à partir des scores partiels provenant des formules indiquées ci dessous (facteurs obtenus dans la version validée de la LARS dans la schizophrénie).

Facteurs et formules de calcul		Scores								
		-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Nouveauté et Vie sociale (INO + VS)/2	NVS	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Implication comportementale (INI + EV) / 2	IC	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Implication émotionnelle (IE)	IE	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Capacités de jugement (INT + CA) / 2	CJ	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4

Annexe H : Echelle d'Expérience Temporelle du Plaisir (EETP, Gard et al., 2006)

		1 Très faux pour moi	2	3	4	5	6 Très vrai pour moi
1	Le son du bois qui craque dans la cheminée est très relaxant						
2	J'adore le son de la pluie sur les vitres quand je suis dans mon lit douillet						
3	Quand je pense à manger mon plat préféré, je peux presque en sentir son goût savoureux						
4	Lorsqu'un événement excitant va survenir dans ma vie, je me réjouis vraiment						
5	Je prends vraiment plaisir à la sensation qui accompagne un bon bâillement						
6	Une tasse de thé ou de café chaud quand il fait froid est très plaisante						
7	Je me réjouis d'aller manger dehors au restaurant						
8	Quand je vais dans un parc de loisirs, je suis impatient de prendre place dans les attractions						
9	J'apprécie l'odeur de l'herbe fraîchement coupée						
10	J'apprécie prendre une profonde inspiration d'air frais quand je marche dans la nature						
11	Je suis tellement excité la nuit qui précède une fête que j'ai de la peine à dormir						
12	Se réjouir d'une expérience agréable est en soi-même agréable						
13	J'apprécie la beauté de la neige qui vient de tomber						
14	Quand je pense à quelque chose de délicieux comme un biscuit au chocolat, je dois en avoir un						
15	Quand je commande quelque chose à partir d'un menu, j'imagine combien cela doit être bon						
16	Quand j'entends parler d'un nouveau film avec mon acteur favori, je suis impatient de le voir						
17	J'aime quand les gens jouent avec mes cheveux						
18	Je me réjouis de beaucoup de choses dans ma vie						

Annexe I : The Chapman Revised Social Anhedonia Scale (RSAS, Eckblad et al., 1982)

Cette échelle exprime différentes attitudes personnelles vis à vis de vos amis ou de vos proches. Pour chaque item, il vous est demandé de choisir entre vrai et faux en entourant la proposition qui vous paraît correspondre le mieux à ce que vous ressentez en ce moment. Il est très important de répondre à chaque proposition même si le choix vous paraît parfois difficile, même si vous n'êtes pas tout à fait sûr(e) quant à la meilleure réponse.

1. Avoir des amis intimes n'est pas aussi important que beaucoup de gens le disent. vrai faux
2. J'attache très peu d'importance à avoir des amis intimes. vrai faux
3. Je préfère regarder la télévision plutôt que de sortir avec des gens. vrai faux
4. Un trajet en voiture est beaucoup plus agréable si quelqu'un est avec moi. vrai faux
5. J'aime faire des appels téléphoniques à longue distance à des amis ou à des proches. vrai faux
6. Jouer avec des enfants est une vraie corvée. vrai faux
7. J'ai toujours aimé regarder des photographies d'amis. vrai faux
8. Bien qu'il y ait des choses que j'aime faire seul(e), il me semble que je m'amuse plus en les faisant avec d'autres gens. vrai faux
9. Je deviens parfois profondément attaché(e) aux gens. vrai faux
10. On pense quelquefois que je suis timide alors qu'en réalité je veux simplement qu'on me laisse seul. vrai faux
11. Quand les choses vont vraiment bien pour mes amis proches, cela me fait plaisir. vrai faux
12. Quand quelqu'un proche de moi est déprimé, cela me déprime aussi. vrai faux
13. Mes réponses émotionnelles semblent très différentes de celle des autres gens. vrai faux
14. Quand je suis seul(e) chez moi, je n'aime pas que quelqu'un me téléphone ou frappe à ma porte. vrai faux
15. Le fait d'être avec des amis me fait me sentir vraiment bien. vrai faux
16. Lorsque des choses me préoccupent, j'aime bien en parler à d'autres gens. vrai faux
17. Je préfère des activités de loisirs et de détente qui n'impliquent pas d'autres gens. vrai faux
18. C'est amusant de chanter avec d'autres gens. vrai faux
19. Savoir que j'ai des amis qui s'occupent de moi me donne un sentiment de sécurité vrai faux
20. Lorsque je déménage dans une autre ville, j'ai un grand besoin de me faire des nouveaux amis. vrai faux

21. Les gens se sentent généralement mieux s'ils restent à l'écart des implications émotionnelles de la majorité des gens. vrai faux
22. Bien que je sache que je devrais avoir de l'affection pour certains, en réalité, je n'en n'éprouve pas. vrai faux
23. Les gens attendent souvent de moi que je bavarde davantage avec eux que je ne le souhaiterais. vrai faux
24. Je trouve agréable et enrichissant d'apprendre de plus en plus sur la vie émotionnelle de mes amis. vrai faux
25. J'écoute d'habitude avec attention et intérêt ce que les autres essaient de me raconter sur leurs problèmes et leurs contrariétés. vrai faux
26. Je n'ai jamais vraiment eu d'amis intimes au lycée. vrai faux
27. Généralement, j'aime bien rester seul(e) à penser ou à rêvasser. vrai faux
28. Je suis beaucoup trop indépendant(e) pour me sentir réellement concerné(e) par d'autres gens. vrai faux
29. Il existe peu de choses plus fatigantes que d'avoir avec quelqu'un une discussion longue et personnelle. vrai faux
30. J'ai été attristé(e) de voir tous mes amis de classe poursuivre des voies divergentes après le lycée. vrai faux
31. J'ai souvent constaté qu'il est difficile de résister à une conversation avec un bon copain, même quand j'ai autre chose à faire. vrai faux
32. Se faire de nouveaux amis ne vaut pas l'énergie que cela nécessite. vrai faux
33. Il y a des choses plus importantes pour moi que l'intimité. vrai faux
34. Les gens qui essaient de mieux me connaître abandonnent généralement au bout d'un moment. vrai faux
35. Je pourrais être heureux(se) de vivre tout(e) seul(e) dans une cabane dans les forêts ou les montagnes. vrai faux
36. Si j'avais le choix, j'aimerais beaucoup mieux être avec d'autres gens plutôt que d'être seul(e). vrai faux
37. Je trouve que trop souvent les gens supposent que leurs activités courantes et leurs opinions vont m'intéresser. vrai faux
38. Je ne me sens pas vraiment très proche de mes amis. vrai faux
39. Mes relations avec les autres n'ont jamais atteint un niveau très intime. vrai faux
40. Pour diverses raisons, je préfère la compagnie d'animaux familiers à celle des gens. vrai faux

**Annexe J : The Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire
(SPSRQ ; Lardi et al., 2008)**

Vous trouvez ci dessous un certain nombre de questions sur votre manière de penser ou de vous comporter. Si votre réponse est **Non** encerclez le chiffre **1**, si c'est **Plutôt Non** encerclez le chiffre **2**, si c'est **Plutôt Oui** encerclez le chiffre **3**, et si c'est **Oui** encerclez le chiffre **4**. Il n'y a pas de réponses justes ou fausses, ni de questions pièges. Assurez-vous d'avoir répondu à toutes les questions ci-dessous.

	Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui
1. Est ce que la perspective d'obtenir de l'argent vous motive fortement à faire certaines choses ?	1	2	3	4
2. Est ce que vous préférez ne pas demander quelque chose quand vous n'êtes pas sûr de l'obtenir ?	1	2	3	4
3. Avez-vous souvent peur des situations nouvelles ou inattendues ?	1	2	3	4
4. Trouvez-vous difficile de téléphoner à quelqu'un que vous ne connaissez pas ?	1	2	3	4
5. Est ce que vous faites souvent des choses pour recevoir des compliments ?	1	2	3	4
6. Est ce que vous aimez être le centre d'attention lors d'une fête ou d'un autre évènement ?	1	2	3	4
7. Pour les tâches pour lesquelles vous n'êtes pas préparé(e), est ce que vous attachez une grande importance à la possibilité d'échouer ?	1	2	3	4
8. Est ce que vous consacrez beaucoup de votre temps pour acquérir une bonne image	1	2	3	4
9. Etes vous facilement découragé face aux situations difficiles ?	1	2	3	4
10. Etes vous timides	1	2	3	4
11. Quand vous êtes en groupe, est ce que vous essayez de dire les choses les plus intelligentes et/ou les plus drôles ?	1	2	3	4
12. Est ce qu'il vous arrive d'éviter de montrer vos talents par peur d'être embarrassé(e) ?	1	2	3	4
13. Est ce que vous saisissez souvent l'opportunité de vous entourer de gens que vous trouvez attractifs ?	1	2	3	4
14. Quand vous êtes en groupe, est ce que vous avez des difficultés à choisir un bon sujet de conversation ?	1	2	3	4
15. Quand vous étiez enfant, est ce que vous faisiez beaucoup de choses dans le but d'obtenir l'approbation des gens ?	1	2	3	4
16. Est ce que la possibilité de progresser socialement vous incite à l'action, même si cela vous conduit à ne pas agir de manière correcte ?	1	2	3	4

17. Réfléchissez-vous beaucoup avant de vous plaindre au restaurant si votre plat n'est pas bien préparé ?	1	2	3	4
18. Donnez-vous généralement la préférence aux activités débouchant sur un gain immédiat ?	1	2	3	4
19. Avez-vous souvent de la difficulté à résister à la tentation de faire des choses interdites ?	1	2	3	4
20. Quand vous le pouvez, est ce que vous évitez de vous rendre dans des endroits inconnus ?	1	2	3	4
21. Est ce que vous aimez la compétition et faire tout ce que vous pouvez pour gagner ?	1	2	3	4
22. Etes vous souvent inquiet(ète) des choses que vous avez dites ou faites ?	1	2	3	4
23. Serait il difficile pour vous de demander une augmentation de salaire à votre patron ?	1	2	3	4
24. Est ce que généralement vous essayez d'éviter de vous exprimer en public ?	1	2	3	4
25. Est ce que généralement vous pensez que vous pourriez faire plus de choses si vous n'étiez pas retenu(e) par un sentiment de peur et d'insécurité ?	1	2	3	4
26. Est ce que parfois vous faites des choses dans le but d'obtenir un gain immédiat ?	1	2	3	4
27. En vous comparant aux autres, êtes vous quelqu'un qui a peur de beaucoup de choses ?	1	2	3	4
28. Est ce que vous êtes facilement distrait(e) de votre travail par la présence d'un(e) inconnu(e) attirant(e) ?	1	2	3	4
29. Est ce que vous vous inquiétez souvent au point que vos performances intellectuelles s'en trouvent diminuées ?	1	2	3	4
30. Etes vous intéressé(e) par l'argent au point d'être capable de faire des jobs risqués ?	1	2	3	4
31. Vous abstenez vous souvent de faire quelque chose que vous aimez pour ne pas être réprimandé(e) ou désapprouvé(e) par les autres ?	1	2	3	4
32. Est ce que vous aimez ajouter des éléments compétitifs dans toutes vos activités ?	1	2	3	4
33. Voudriez-vous être une personne socialement influente ?	1	2	3	4
34. Vous abstenez vous souvent de faire des choses par peur d'être embarrassé(e)	1	2	3	4
35. Est ce que vous aimez prouver vos capacités physiques même si cela pourrait impliquer un danger ?	1	2	3	4