



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2015

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N°

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Dorine BLAISON

Le 16 Septembre 2015

DISCRIMINATION DES ÉVÉNEMENTS DANS LE TEMPS

Étude comportementale comparative chez des patients atteints de schizophrénie

Examineurs de la thèse :

Mr le Professeur Raymund SCHWAN	Président
Mr le Professeur Bernard KABUTH	Juge
Mr le Professeur Louis MAILLARD	Juge
Mme le Docteur Anne GIER SCH	Juge
Mr le Docteur Vincent LAPRÉVOTE	Juge, Directeur de thèse



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -

François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de

LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre

GAUCHER

Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET

Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre

LANDES

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS

Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise

MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLERE
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT Professeur Jacques POUREL - Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médecine)*

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (stagiaire)

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))

Docteure Anne DEBOURGOGNE (sciences)

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN – Docteure Nelly AGRINIER (stagiaire)

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))

Docteur Aurore PERROT (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire*)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

*A notre Maître et Président de Thèse,
Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN,
Professeur des Universités en Psychiatrie de l'adulte*

Vous nous faites un très grand honneur en acceptant de présider et de juger cette thèse.

Nous souhaitons vous témoigner nos remerciements pour la grande qualité de vos enseignements, et de l'intérêt pour la recherche en psychiatrie et en neurosciences que vous avez su nous transmettre tout au long de notre cursus.

Merci pour votre soutien dans notre projet de recherche et votre aide pour le concrétiser.

Veillez trouver, dans ce travail, l'expression de notre gratitude et de notre profonde admiration.

*A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur Bernard KABUTH,
Professeur des Universités en Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*

Nous vous sommes reconnaissants de la qualité de vos enseignements en pédopsychiatrie.

Nous avons pu bénéficier également de vos nombreux conseils et de vos connaissances cliniques. Nous vous remercions de l'accueil que vous nous avez fait lors de ce semestre, de votre dynamisme et de votre disponibilité.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail de thèse.

Veillez recevoir, par ce modeste travail, l'expression de notre grande estime et de notre profond respect.

*A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur Louis MAILLARD,
Professeur des Universités en Neurologie*

*Nous sommes particulièrement honorés de votre participation à notre jury de thèse.
Votre rigueur méthodologique, votre expertise en Épileptologie et votre intérêt pour une
approche scientifique de la médecine permettent d'offrir aux internes de différentes
spécialités un précieux accès à la connaissance.*

Veillez accepter toute notre reconnaissance ainsi que notre plus grand respect.

*A notre Maître et Juge,
Madame le Docteur Anne GIERSCH,
Docteur en Psychiatrie,
Directeur de Recherche INSERM*

Nous vous remercions de vous être tant impliquée dans notre travail. Nous souhaitons vous exprimer notre profonde gratitude pour votre accueil, votre aide précieuse, votre disponibilité et votre pédagogie enthousiaste et communicative.

Nous vous remercions de nous avoir guidés avec tant de gentillesse et de patience.

Votre présence dans notre jury de thèse était une évidence.

Que notre travail soit le témoignage de notre profonde gratitude et de notre grande estime.

*A notre Directeur et Juge,
Monsieur le Docteur Vincent LAPREVOTE,
Docteur en Psychiatrie de l'adulte*

Nous vous adressons nos plus chaleureux remerciements pour avoir accepté de diriger ce travail.

Vous avez su nous transmettre votre intérêt et votre enthousiasme pour le domaine de la recherche clinique et scientifique.

De même, vos enseignements dans le domaine de la psychiatrie et de l'addictologie nous ont beaucoup apportés dans notre pratique quotidienne.

Merci pour votre aide précieuse et votre implication dans ce projet de thèse.

A travers ce travail, veuillez trouver notre profonde reconnaissance et considération.

A Monsieur le Professeur Daniel SIBERTIN BLANC, merci pour la qualité de votre enseignement et vos précieux conseils, ainsi que votre accueil chaleureux dans votre service.

A Monsieur le Docteur BOUVEL, merci pour votre disponibilité tout au long de mon cursus, vos conseils, votre bienveillance et votre gentillesse.

Aux Docteurs REBOIS et DUCROCQ, ainsi qu'à toute l'équipe de Ste Blandine. Ce fut un grand honneur de pouvoir apprendre à vos côtés.

A toute l'équipe médicale et soignante du CMP pédopsychiatrique de Lunéville. Ce fut un très grand plaisir de travailler avec vous et de recevoir vos enseignements.

Merci à l'équipe médicale du pôle de la Déodatie et aux secrétaires, qui, en plus de leurs enseignements rigoureux et de leur gentillesse, m'ont soutenue dans des moments difficiles.

Aux médecins et à toute l'équipe soignante du POV, merci pour votre soutien dans mon travail de thèse et de mémoire de DES, et de votre chaleureux accueil.

Merci au Docteur DANTIN pour son enseignement si riche dans la pratique des TCC.

A ma famille,

A mes parents Françoise et Michel,

A la mémoire de mes grands-parents Laure et Jean,

A ma belle-famille et à mes beaux-parents Martine et Michel,

A Nicolas,

Merci d'être présent dans les bons moments de ma vie et de me soutenir lors des moments difficiles.

Merci pour l'aide que tu m'as apporté pour finaliser ce travail et pour ta patience sans faille.

Avec tout mon amour.

A mes amis,

A Aurélie, ma fidèle amie, et à sa famille, merci d'être là depuis tant d'années. Malgré la fréquence (actuellement) trop faible de nos rencontres, tu es et resteras toujours aussi importante pour moi et chère à mon cœur.

A Céline, mon amie de faculté, que de bons moments vécus ensemble! J'espère être à tes côtés le plus longtemps possible pour partager encore bien des choses.

A Guillaume et Eurydice, merci d'être présents. Nos moments passés ensemble sont toujours synonymes de joie et de dépaysement. Merci de m'avoir fait découvrir la communauté des GNistes et permis de m'y intégrer.

Aux belles rencontres des études de médecine : Mélanie, Cédric, Jérôme, Aurélie,... et aux nombreux souvenirs communs.

A mes copines internes, Alicia, Marie, Maïté, mes co-internes et jeunes médecins du CH de Ravenel. Vous êtes une bouffée d'air frais !! C'est toujours un plaisir de passer du temps avec vous.

A mes ami(e)s d'enfance et à mes nouveaux ami(e)s.

Merci également à Julien K. pour son aide dans le projet de recherche de Master 2.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	21
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	22
INTRODUCTION.....	23
PARTIE I : DONNÉES DE LA LITTÉRATURE SUR LA SCHIZOPHRÉNIE ET LA PERCEPTION TEMPORELLE	24
A. LA SCHIZOPHRÉNIE	25
1. Épidémiologie	25
2. Clinique de la schizophrénie	26
a. Symptomatologie positive.....	26
b. Désorganisation.....	26
c. Symptomatologie négative.....	27
d. Cinq dimensions proposées à la PANSS.....	27
e. Troubles cognitifs dans la schizophrénie.....	27
3. Hypothèses neurobiologiques de la schizophrénie	30
a. Hypothèse dopaminergique.....	30
b. Hypothèse glutamatergique.....	31
c. Hypothèse des interactions entre glutamate et dopamine.....	31
4. Hypothèses cognitives de la schizophrénie	32
a. Modèle d'Henri Ey.....	32
b. Modèle neuropsychologique de Frith (1992).....	32
c. Hypothèse de la déconnexion.....	33
d. Modèle de la dysmétrie cognitive de N. Andreasen.....	34
e. Modèle de J.M. Danion : pathologie de la conscience autoéotique...34	

B. LA PERCEPTION DU TEMPS	35
1. Le temps physique	35
2. Point de vue philosophique	36
3. Approche phénoménologique	37
4. Point de vue psychophysique	37
a. Théorie scalaire du temps.....	38
b. Modèles non scalaires du temps.....	40
c. Modèles neurobiologiques.....	41
5. Structures et régions cérébrales impliquées dans la perception du temps	42
a. Le lobe frontal.....	42
b. Les ganglions de la base.....	42
c. Le cervelet.....	43
6. Codage de la succession des événements dans le temps	44
C. LA PERCEPTION TEMPORELLE CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE SCHIZOPHRÉNIE	46
1. Fenêtre temporelle chez les patients schizophrènes	47
2. Jugement d'ordre temporel et discrimination d'une asynchronie	49
PARTIE II : DISCRIMINATION DES ÉVÈNEMENTS DANS LE TEMPS _ ÉTUDE COMPORTEMENTALE COMPARATIVE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE SCHIZOPHRÉNIE	51
A. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	52
1. Participants	52
2. Critères d'exclusion	52
3. Équipement	54
4. Stimuli	54

5. Procédure	54
6. Analyses statistiques	58
7. Méthode de comparaison des deux tâches entre elles	59
8. Méthode de détection et de calcul des seuils	60
9. Exploration neuropsychologique supplémentaire : AX-CPT	61
10. Analyses de corrélation	62
11. Aspects réglementaires et éthiques	62
B. RÉSULTATS.....	63
1. Tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie »	63
2. Tâche de jugement d'ordre temporel	68
3. Comparaison entre la tâche de discrimination « simultanété » /« asynchronie » et la tâche de jugement d'ordre temporel	71
4. AX-CPT	75
5. Analyses de corrélation	75
C. DISCUSSION.....	76
1. Récapitulatif des résultats principaux	76
2. Élimination des principaux facteurs potentiels de confusion	77
3. Concernant les résultats des analyses de corrélation	79
4. Hypothèses envisagées	80
5. Limites de l'étude	82
6. Dans le prolongement de l'étude comportementale : une étude exploratoire électrophysiologique	83
D. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	90
BIBLIOGRAPHIE	92
ANNEXES : publication de l'étude et données supplémentaires.....	107

ABRÉVIATIONS

AMS	Aire Motrice Supplémentaire
ANOVA	Analyse de Variance
AX-CPT	AX-Continuous Performance Task
BF	Beat Frequency (model)
CAUSA-MAP	CAnnabis Use And MAgnocellular Processing
DSM 5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5
EEG	Électroencéphalogramme
ICA	Analyse en Composante Indépendante
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MLT	Mémoire à Long Terme
NMDA	Acide N-méthyl-D-aspartate
PANSS	Positive And Negative Syndrome Scale
PCP	phétyclidine
PEV	Potentiel(s) Évoqué(s) Visuel(s)
QI	Quotient Intellectuel
R-D2	Récepteur Dopaminergique 2
R-GLU_{NMDA}	Récepteur acide N-Méthyl-D-Aspartate
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SBF	Striatal Beat Frequency (model)
SET	Scalar Expectancy Theory
SNC	Système Nerveux Central
SOA	Stimuli Onset Asynchrony
TEP	Tomoscintigraphie par Émission de Positons

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

FIGURE 1 : Représentation de la procédure	55
FIGURE 2 : Représentation des analyses de variance de la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie », concernant l'effet principal de groupe	64
FIGURE 3 : Représentation des analyses de variance de la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie », concernant l'effet principal de SOA	64
FIGURE 4 : Représentation des analyses de variance de la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie », concernant l'interaction groupe x SOA	65
FIGURE 5 : Représentation des résultats de la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie » (analyses post-hoc)	67
FIGURE 6 : Représentation des résultats de la tâche de jugement d'ordre temporel	70
FIGURE 7 : Représentation de la comparaison des deux tâches	72
FIGURE 8 : Positionnement des 64 électrodes sur le scalp.....	84
FIGURE 9 : Comparaison des PEV chez les patients à tous les SOA (CP3)	87
FIGURE 10 : Comparaison des PEV chez les témoins à tous les SOA (CP3)	88
FIGURE 11 : Comparaison entre les signaux évoqués des témoins et patients aux SOA 2 et SOA 8 (C1)	89
TABLEAU 1 : Données démographiques et cliniques des participants pour l'étude comportementale	53
TABLEAU 2 : Tableau récapitulatif des résultats significatifs pour la tâche de discrimination simultanété / asynchronie, la tâche de jugement d'ordre temporel et la comparaison entre les deux tâches	74

INTRODUCTION

La schizophrénie est une pathologie fréquente caractérisée par une hétérogénéité de symptômes (3), notamment un repli sur soi, une perte de contact avec la réalité et des troubles du cours de la pensée. Les recherches effectuées depuis une dizaine d'années ont également établi la présence de différents troubles cognitifs caractérisés par des difficultés à apprendre des informations, des oublis des faits anciens, une perte de l'orientation, surtout temporelle, des difficultés à l'abstraction et à la symbolisation (40).

Nous nous intéressons ici aux troubles de la perception de la continuité du temps (rupture du sens de la continuité du temps), rapportés par les cliniciens et les patients eux-mêmes (56, 166). La discrimination temporelle des informations perceptives est essentielle dans des activités cognitives telles que la compréhension du langage (143) ou le séquençage des actions (42). Une rupture du sens de la continuité du temps entraînerait donc des difficultés pour initier des actions ou pour être personnellement impliqué dans les événements.

Les déficits de ces différentes activités cognitives sont retrouvés cliniquement chez les patients atteints de schizophrénie et sont confirmés par de nombreuses études (37, 38, 39, 43, 62, 96, 180). Cependant une explication en terme temporel n'est qu'une hypothèse à ce jour, d'autres travaux de recherche sont nécessaires pour la confirmer.

PARTIE I :

**DONNÉES DE LA LITTÉRATURE SUR LA
SCHIZOPHRÉNIE ET LA PERCEPTION
TEMPORELLE**

A. LA SCHIZOPHRÉNIE

1. ÉPIDÉMIOLOGIE

La schizophrénie est une pathologie qui affecte près de 1% de la population (85). Son impact sur la vie quotidienne pose un véritable problème de santé publique (95, 175). Malgré les explorations nombreuses de cette pathologie, sa physiopathologie reste encore mal connue. Néanmoins, plusieurs facteurs de risques ont été relevés : il s'agit de facteurs génétiques, environnementaux, sociodémographiques et psychologiques.

Le risque de développer une schizophrénie est plus élevé chez les apparentés au premier degré d'un patient atteint de schizophrénie (68) : selon l'étude de Gottesman et Shieds, le risque moyen est d'environ 10% chez les frères et sœurs, 13% pour les enfants d'un patient, et peut arriver jusqu'à 46% pour un enfant dont les deux parents sont atteints.

Plusieurs facteurs environnementaux contribueraient à l'apparition de la maladie, sociodémographiques (19), ainsi que des facteurs psychologiques ou biologiques (infections ou carences nutritionnelles durant la période de gestation, immunologiques). A l'hypothèse neuro-développementale, s'ajoute celle d'une participation maturationnelle ou dégénérative de lésions au cours de l'évolution de la schizophrénie.

La schizophrénie peut être diagnostiquée à partir du DSM V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, version 5) (5), succédant en Mai 2013 au DSM IV-TR (4).

2. CLINIQUE DE LA SCHIZOPHRÉNIE

La schizophrénie est caractérisée par une grande hétérogénéité de symptômes. Via une approche clinique dite dimensionnelle, on peut énumérer trois dimensions principales dans la schizophrénie : psychotiscisme ou symptomatologie positive, la désorganisation et la symptomatologie négative. Les recherches effectuées depuis une quinzaine d'années ont également établi la présence de différents troubles cognitifs dans la schizophrénie.

a. Symptomatologie positive

Très fréquente (48 à 70 % des sujets), elle comprend des idées délirantes avec des mécanismes divers : interprétatif, hallucinatoire, intuitif et imaginatif. Les hallucinations auditives sont les plus fréquentes (74 %), suivies des hallucinations visuelles et cénesthésiques. Une échelle, Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), a été proposée en 1984 par Andreasen afin d'évaluer la sévérité des troubles positifs et leur évolution (sous traitement). La SAPS est constituée de 34 items répartis en quatre domaines (hallucinations, idées délirantes, bizarreries du comportement, troubles de la pensée formelle non déficitaire), cotés de 0 à 5 (7). Ces symptômes pourraient être attribués à une hyperactivité dopaminergique sous-corticale (93).

b. Désorganisation

Il s'agit d'un trouble spécifique de la schizophrénie qui se manifeste à travers le discours par une incohérence de la pensée. L'enchaînement des idées est perturbé par un trouble des associations, le discours peut être alors décousu, incohérent, avec parfois des néologismes. Cette dimension comporte également les troubles de l'affectivité (discordance affective) et du comportement (maniérisme, présentation inadaptée, désinhibition, ou agressivité). Une perturbation synaptique à l'origine d'une dysconnectivité des réseaux neuronaux est proposée pour expliquer ces troubles (93).

c. Symptomatologie négative

Cette dimension regroupe les symptômes traduisant un appauvrissement de la vie psychique. On retrouve un émoussement affectif (70 % des patients) avec une pauvreté de la vie relationnelle (isolement social, repli autistique). Ils peuvent être étudiés par la SANS (Scale of the Assessment of Negative Symptoms), proposée en 1982 par Andreasen. La SANS comporte 25 items, regroupés en cinq dimensions : retrait/pauvreté affective ; alogie / pauvreté du discours et de son contenu ; avolition / apathie; anhédonie / retrait social et attention (6). La dimension négative pourrait être expliquée par une hypofrontalité, un déficit de l'activité dopaminergique des projections mésocorticales vers le cortex préfrontal dorsolatéral et des projections mésolimbiques (35, 81, 136).

d. Cinq dimensions proposées à la PANSS

La PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale (92), échelle plus récente que la SANS ou la SAPS, est l'échelle la plus utilisée actuellement dans l'évaluation et le suivi des patients atteints de schizophrénie. Elle comporte 30 items.

Aux trois dimensions précédemment citées, s'ajoutent deux autres : « dépression ou anxiété / dépression » et « excitation ou impulsivité » (102), imputées à une dysrégulation de la transmission synaptique. Toutes ses dimensions sont retrouvées à des expressions et intensités différentes d'un patient à un autre, et ces différences nécessitent une prise en charge thérapeutique individualisée.

e. Troubles cognitifs dans la schizophrénie

La schizophrénie a été décrite initialement en 1893 par E. Kraepelin sous le terme de « démence précoce », mettant en avant les désordres cognitifs (97). Ce terme a été repris et modifié en 1911 par E. Bleuler pour le terme de « schizophrénie » (18). Longtemps mis de côté par les psychiatres, les troubles cognitifs constituent aujourd'hui un aspect central de la pathologie. Ils sont caractérisés par des difficultés à apprendre de nouvelles informations, des oublis de faits anciens, une perte de l'orientation _ principalement temporelle _ ainsi que des difficultés à l'abstraction et à la symbolisation.

Les troubles cognitifs touchent environ 85% des patients (128). Ils surviennent dès le premier épisode (142), et pourraient être présents avant le début de la maladie (17).

Les déficits les plus fréquemment observés chez les patients atteints de schizophrénie se situent au niveau de la mémoire verbale immédiate et de la vitesse de traitement. Ils restent relativement stables à des stades ultérieurs de la maladie (150). Ces troubles ne sont pas une conséquence des autres symptômes cliniques ni des traitements psychotropes (151), mais il est néanmoins connu que certains neuroleptiques occasionnent un ralentissement de certaines fonctions exécutives.

On peut classer les troubles cognitifs en trois grandes catégories (129): les troubles mnésiques, les troubles attentionnels et les atteintes des fonctions exécutives. Chaque catégorie est touchée à des degrés différents selon les individus.

Troubles attentionnels

L'attention est perturbée à différents niveaux chez les patients atteints de schizophrénie. « L'alerte » (ou « réaction d'orientation »), permettant de réagir devant un danger, est perturbée (20), les patients réagissant comme si chaque stimulus était nouveau. De même, le phénomène de « *pre-pulse inhibition* », correspondant à l'inhibition du réflexe de sursaut suite à la répétition de l'association d'un signal perceptif précédant un stimulus d'alerte, est diminué chez les patients, indépendamment de toute prise d'un traitement (109).

L'attention soutenue ou vigilance (capacité de maintenir une performance, ou son attention, sur une longue durée de temps) est également perturbée chez les patients qui sembleraient être plus sensibles aux distracteurs, comme s'ils ne parvenaient pas à les inhiber (171). Les patients rencontrent également des difficultés à orienter leur attention, c'est-à-dire à traiter de façon ordonnée différentes informations et sélectionner les plus pertinentes (76, 131).

Troubles mnésiques

Les fonctions mnésiques sont parmi les fonctions cognitives les plus altérées chez les patients atteints de schizophrénie. Néanmoins, la mémoire procédurale et la mémoire implicite semblent être respectées. Les atteintes se porteraient au niveau de la mémoire de travail, à toutes les étapes du traitement de l'information, et principalement au niveau de la mémoire sémantique (116).

Les caractéristiques de l'information utilisées par la mémoire de travail correspondent à la nature de l'information (sonore, visuelle) mais également à sa source (interne ou externe). Selon Frith, chez les patients, les atteintes se situeraient au niveau de la reconnaissance de la source de l'information (55).

Troubles des fonctions exécutives

Chez les patients atteints de schizophrénie, des études ont montré une altération des capacités de planification (130). Concernant la flexibilité mentale, les patients ont tendance à persévérer dans l'utilisation d'une même règle (67, 108). La vitesse de traitement (ou d'exécution des différentes opérations cognitives) est également touchée : les patients montrent un ralentissement lors de la réalisation de différentes tâches (40, 87).

De même, les capacités d'inhibition apparaissent comme défaillantes (51). Celles-ci sont essentielles à tous les traitements cognitifs complexes, afin de sélectionner la ou les meilleures stratégies d'action, et de supprimer les informations non pertinentes ou inappropriées pouvant perturber l'objectif souhaité. En outre, elles représentent la capacité de résister aux interférences, et sont liées à la compétence sociale et à la gestion des émotions.

En dehors de ces troubles, il est à noter qu'au niveau de l'efficacité intellectuelle, selon l'étude de Woodberry et al., le QI moyen des patients au tout début des troubles se situait un demi écart-type en moyenne en dessous du QI des sujets contrôles (176).

3. HYPOTHÈSES NEUROBIOLOGIQUES DE LA SCHIZOPHRÉNIE

a. Hypothèse dopaminergique

En 1963, Carlsson émet l'hypothèse que l'action thérapeutique des neuroleptiques (le premier étant la chlorpromazine en 1952) était médiée par le système dopaminergique (24). Ce système est en effet un des plus importants modulateurs de l'activité nerveuse. En 1976, Seeman, a découvert que ces traitements étaient des antagonistes des récepteurs de la dopamine R-D2. La première hypothèse du substrat neurobiologique de la schizophrénie fut alors une hyperdopaminergie postsynaptique qui pourrait résulter d'une augmentation des récepteurs R-D2 (localisés majoritairement dans le striatum) (144). Après des études chez l'animal, Weinberger a proposé en 1987 de modifier cette notion et proposa celle de dysrégulation dopaminergique, avec une hyperdopaminergie sous-corticale responsable des symptômes positifs, et une hypodopaminergie corticale, au niveau de la région préfrontale, responsable à son tour de la symptomatologie négative (169) et de la baisse des performances cognitives (86). Cette hypothèse a été à nouveau revisitée en 1991 par Grace avec la notion d'hyperréactivité dopaminergique épisodique : l'influx nerveux, au niveau des neurones dopaminergiques, se propagerait selon deux modalités : une tonique lente et régulière (période de repos) et une phasique (stimulus nouveau et/ou signifiant) (69). Aujourd'hui, des études ont montré que les concentrations sous-corticales de dopamine peuvent être normales en dehors des épisodes aigus. Les concentrations corticales pourraient être diminuées en relation avec les symptômes négatifs et les troubles cognitifs. De même, du fait des thérapeutiques antagonistes R-D2, l'activité dopaminergique se normaliserait au fur et à mesure.

Mais la physiopathologie de la schizophrénie est plus complexe, et fait intervenir d'autres systèmes de neurotransmetteurs, comme le glutamate, l'acétylcholine, la sérotonine ou la noradrénaline. En effet, le système dopaminergique seul ne permet pas d'expliquer la totalité des symptômes de la schizophrénie, démontré par le fait que des traitements ayant une unique action au niveau de la voie dopaminergique ne permettent pas une disparition de la symptomatologie psychotique chez la majorité des patients.

b. Hypothèse glutamatergique

Synthétisé à partir de la glutamine, le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central (SNC), favorisant donc la transmission de l'information d'un neurone à l'autre. Il module également d'autres systèmes de neurotransmission, en particulier le système dopaminergique (71). Il est impliqué dans la plupart des voies sensorimotrices, cognitives, nociceptives et de régulation autonome du SNC. Un de ses trois sous-types de récepteurs (dénommés en fonction de leur agoniste principal), le plus incriminé dans la schizophrénie, est le récepteur NMDA ou N-méthyl-D-aspartate (R-GLU_{NMDA}). Ce récepteur postsynaptique est localisé au niveau du néocortex, du cortex cingulaire antérieur, de l'hippocampe et des noyaux gris centraux, où il intervient dans la plasticité synaptique, la potentialité à long terme (réponses de longue durée pour des stimulations brèves) et l'excitotoxicité (entrée massive d'ions calcium dans la cellule entraînant des mécanismes d'apoptose).

Ce qui a permis de comprendre le rôle du glutamate dans la schizophrénie est l'induction de symptômes psychotiques à la suite de la consommation chez des personnes toxicomanes de phélocyclidine (PCP), qui est un antagoniste non compétitif des R-GLU_{NMDA}. Un autre antagoniste de ces récepteurs, utilisé dans les études sur le sujet, est la kétamine. Chez le sujet sain, la kétamine entraîne une symptomatologie schizophrénique positive et négative (98, 111), une symptomatologie dépressive et des troubles cognitifs (98, 123, 125). De même, au niveau électrophysiologique, on retrouve une diminution de l'amplitude de l'onde P300, comme dans la schizophrénie (126).

c. Hypothèse des interactions entre glutamate et dopamine

Plusieurs faits ont pu montrer une interaction entre ces deux systèmes. D'abord par le fait que le blocage des R-GLU_{NMDA} diminue l'activité dopaminergique préfrontale (blocage au long cours) et augmente l'activité dopaminergique striatale et limbique (105). A l'inverse, la stimulation des récepteurs du glutamate exprimés par les neurones dopaminergiques au niveau de l'aire tegmentale ventrale entraîne une libération de dopamine (124). Il est également à noter que les autres systèmes neuromédiateurs (non abordés ici), cholinergique et sérotoninergique, modulent ces interactions.

4. HYPOTHÈSES COGNITIVES DE LA SCHIZOPHRÉNIE

Plusieurs modèles sont ou ont été proposés pour expliquer les atteintes retrouvées chez les patients atteints de schizophrénie.

a. Modèle d'Henri Ey

Henri Ey propose que la schizophrénie soit expliquée par des troubles de la conscience qui se superposent (46). Dans son modèle, il n'y a pas une mais plusieurs structures de la conscience. Il la conçoit comme organisée autour de deux axes, le champ de la conscience (synchronique) et la conscience de Soi (diachronique). Le premier axe, synchronique, implique l'actualisation de l'expérience vécue du sujet, et, dans le deuxième axe, diachronique, on retrouve les fondements du Moi basés sur la biographie du sujet, à travers sa trajectoire existentielle. H. Ey explique les symptômes de la schizophrénie par des perturbations au niveau de ces deux axes (46). L'atteinte du premier axe entraînerait une perception erronée du patient, sa pensée étant perçue comme venant de l'extérieur ou d'une autre personne. Les conséquences seraient une perturbation dans les échanges relationnels, un automatisme mental ou des phénomènes hallucinatoires. La conscience de Soi est perdue, elle devient indissociable de celle des autres et de l'environnement. Intégrer le monde dans un espace logique et dans la réalité devient difficile pour le patient. L'atteinte du deuxième axe entraînerait un véritable bouleversement structural du Moi. Le Moi se remodèle alors et devient pour lui-même un Autre, survivant en un Moi autistique.

b. Modèle neuropsychologique de Frith (1992)

Le modèle proposé par Frith se base sur la théorie de l'esprit, qui désigne la capacité d'avoir conscience et de se représenter les états mentaux d'autrui (pensées, croyances, intentions). Cette compétence permet de pouvoir prédire les actions ou attitudes des autres personnes, et d'agir en conséquence. Elle est donc essentielle à la communication, à l'insertion sociale et professionnelle.

Cette capacité de métacognition fait défaut chez les patients (47, 55, 74), et altère grandement leur qualité de vie.

Pour Frith, les symptômes positifs (syndrome d'influence, délire de persécution, hallucinations auditives) pourraient être expliqués principalement par un mécanisme cognitif, le « monitoring de soi » ou « self-monitoring », déficitaire secondairement à un dysfonctionnement cérébral (47, 55). Le monitoring de soi correspond à la capacité d'identifier ses propres états mentaux, ou métareprésentation (représentation(s) de représentations). Ainsi, selon ce modèle, les patients présenteraient un déficit du monitoring de soi, qui conduirait à l'incapacité de percevoir ses propres actions ou pensées comme telles : ils les percevraient donc comme étrangères. La symptomatologie négative peut être également expliquée ici par un appauvrissement cognitif suite à l'incapacité d'identifier ses propres objectifs ou intentions. En revanche, les troubles cognitifs et la désorganisation de la schizophrénie ne trouvent pas d'explications dans ce modèle.

c. Hypothèse de la déconnexion

Plusieurs chercheurs ont émis différentes hypothèses concernant un défaut de communication inter hémisphérique (41, 52, 53, 54). Pour Hoffman, à la fin des années 80, il s'agirait d'une réduction quantitative des connexions interneuronales synaptiques, ou « déconnexion », entraînant alors un déficit d'information dans certaines zones cérébrales (arrêt du transfert) (78). Weinberger, à son tour, fait l'hypothèse en 1991 d'une anomalie de migration neuronale in utero, à la suite d'observations anatomopathologiques au niveau de cortex préfrontal et entorhinal (170). Il propose alors le terme de « dysconnectivité » pour désigner une anomalie qualitative des connexions interneuronales, perturbant le bon déroulement du transfert de l'information (information erronée), ayant pour conséquences des troubles de la mémoire de travail. Par la suite, l'hypothèse a évolué en fonction des observations électrophysiologiques et d'imagerie fonctionnelle (TEP) : la déconnexion ne serait pas anatomique mais fonctionnelle (problème d'intégration fonctionnelle des informations) (52, 53).

d. Modèle de la dysmétrie cognitive de N. Andreasen

Partant d'observations d'imagerie fonctionnelle en TEP chez des patients atteints de schizophrénie versus témoins, Nancy Andreasen constate en 1993 une différence d'activation des régions frontales, cérébelleuses et thalamiques lors de diverses tâches cognitives (hypoactivations chez les patients).

Elle emploiera le terme de « misconnectivity » entre ces régions. En 1999, elle proposera l'hypothèse d'une anomalie au niveau du circuit cortico-cérébello-thalamo-cortical, entraînant une désynchronisation des différents processus cognitifs, une « dysmétrie cognitive ». Cette boucle a pour fonction la bonne coordination entre la pensée et l'agir, le sujet réalisant alors de façon fluide une séquence d'actions motrices (8).

Selon ce modèle, il existerait un dysfonctionnement au niveau du chronométrage et du séquençage des activités mentales (mauvaise organisation temporelle des séquences mentales / désynchronisation), ayant pour conséquences une symptomatologie schizophrénique (troubles du monitoring et déficits cognitifs). Andreasen met ainsi en avant des anomalies dans la perception temporelle chez les patients atteints de schizophrénie (8).

e. Modèle de J.M. Danion: pathologie de la conscience autoétiq

La conscience autoétiq permet de pouvoir guider le(s) comportement(s) ou les interactions sociales à venir en fonction des situations vécues, similaires ou non, et leurs affects, jugements, résultat(s) obtenu(s) (entre autres) qui leur étaient associés.

Chez les patients atteints de schizophrénie, la mémoire implicite est conservée, mais la mémoire explicite est déficitaire, en particulier la mémoire épisodique. En effet, il existe une atteinte de la remémoration consciente secondaire à l'altération de la construction des souvenirs épisodiques, mais le sentiment de familiarité est préservé, entraînant des fausses reconnaissances (82). L'incapacité de se référencer à ses expériences vécues générerait une déconstruction identitaire progressive, des difficultés d'adaptation, décisionnelles et prévisionnelles, un émoussement affectif avec repli social et une perte d'autonomie.

B. LA PERCEPTION DU TEMPS

La perception du temps a des implications fonctionnelles importantes dans notre vie quotidienne, que ce soit au niveau relationnel, comportemental, ou dans les activités cognitives (contrôle moteur, langage, musique par exemple).

1. LE TEMPS PHYSIQUE

Il est essentiel d'évoquer (brièvement) le point de vue des physiciens lorsque l'on aborde la question du temps. Le temps suscite également de multiples questionnements chez les physiciens. Le concept du temps est une notion floue et indéfinie. Le temps est-il un phénomène, un concept, un objet, un processus, une représentation de l'individu ? Les physiciens, à la recherche de ses lois véritables et non de sa signification psychologique ou physiologique, se heurtent au problème que le temps n'est pas perceptible en tant que phénomène brut. Il est donc non observable comme un objet physique, ce qui rend complexe son étude.

Ce fut Galilée qui a proposé pour la première fois, lors de l'étude de la chute des corps (fin du XVIe siècle), de considérer le temps comme une grandeur quantifiable, susceptible de relier mathématiquement des expériences. Le temps des physiciens est donc mesurable.

E. Klein, dans un texte « le temps de la physique », compare le temps à un fleuve qui coule (94): le temps s'écoule du passé vers l'avenir, il est donc orientable. Cela signifie également qu'il n'y a qu'un temps à la fois et que ce temps est continu. Cette métaphore rappelle une autre question en physique, celle de la réversibilité (ou de l'irréversibilité) du temps. Il rappelle la distinction entre le « temps physique », celui des horloges, semblant être uniforme (selon la théorie de la relativité restreinte, fonction de la vitesse et du lieu de l'observateur) et chronométrable, et le « temps subjectif » ou « temps psychologique », celui de la conscience. C'est ce dernier que l'on étudie en psychophysique, et qui semble être bien différent du premier par plusieurs aspects : il dépend de l'individu, puisque mesurable « de l'intérieur de soi », il ne s'écoulerait pas uniformément et serait élastique, la durée éprouvée étant variable et n'ayant qu'une consistance très relative.

2. POINT DE VUE PHILOSOPHIQUE

La question du temps est également bien présente dans les esprits philosophiques depuis l'antiquité. Aristote, s'interrogeant sur la nature du temps, considérait le temps comme une propriété de la nature, et que seul l'Homme, du fait de son âme, serait capable de se représenter le temps (Physique, IV, 223a). Il suggéra alors un « temps vécu », psychologique et non physique, qui ne peut être mesuré qu'au travers du mouvement (XVI, 8) (10).

Pour Saint Augustin, ce que nous mesurons est une impression mentale, la persistance d'un souvenir. Le temps est une sorte d'intervalle au sens d'une « distension de l'âme » : l'âme conserverait en mémoire le passé qui a objectivement disparu, et attendrait le futur, le présent se situant entre les deux, de façon furtive (141).

Kant, a cherché à comprendre notre représentation du monde extérieur via la perception sensorielle, temporelle et spatiale. Au niveau temporel, les phénomènes sont perçus selon un certain ordre (simultanéité ou succession). La perception temporelle sert de base à toute représentation de mouvement ou de changement, interne ou externe. Selon lui, le temps est la « *forme du sens interne* » (par lequel nous ressentons nos propres impressions), à ce que l'espace est la « *forme du sens externe* » (par lequel nous ressentons les objets qui viennent s'imprimer en nous). Le temps, comme l'espace, est une « *forme a priori de la sensibilité* », une forme de la connaissance humaine, donnée dans une intuition immédiate, c'est-à-dire qu'il précède l'expérience, sans en dériver. En effet, il est la condition de toutes nos expériences, intérieures (pensées, imagination) ou extérieures, qui nous permettent de nous saisir d'une réalité (89).

Bergson est le philosophe français du XIXème siècle qui s'est intéressé au problème du temps, dans « *Essai sur les données immédiates de la conscience* » (15) et « *L'Evolution créatrice* » (16). Il oppose le temps physique, ou « *temps objectif* », à la « *durée intime* », ou temps subjectif. Pour lui, le temps réel ou temps vécu serait une dimension de la conscience, une durée, avec une succession d'états de conscience inséparables les uns des autres. La durée peut être variable, paraissant plus ou moins longue selon l'attente du sujet par exemple. Le temps serait un processus qualitatif, à la différence du temps des physiciens quantitatif, mécanique, pensé sous le modèle de l'espace.

3. APPROCHE PHÉNOMÉNOLOGIQUE

La phénoménologie est un courant philosophique qui se concentre sur l'étude des phénomènes, de l'expérience vécue et des contenus de conscience, fondé par E. Husserl.

Dans un de ses ouvrages en 1911 (83), Husserl s'est penché sur le concept du temps présent, et sur le paradoxe suivant : ce qui est perçu n'est pas le temps en tant que tel, mais les événements ainsi que leurs relations dans le temps. On pourrait ainsi penser à une vision discontinue d'un temps rythmé par des événements isolés, mais il n'en est rien : le temps est subjectivement perçu comme une ligne droite et continue. Il a émis le postulat qu'il existerait des unités de temps qui s'agrègeraient pour constituer un flux temporel. Pour lui, le temps présent repose sur l'intégration de trois temps, celui « juste passé » ou « rétention », le « maintenant » et « l'instant futur » ou « protention ». La rétention retient le moment juste passé de la conscience, qui est dès lors présent dans l'expérience du moment. La protention correspond au processus permettant, à partir du présent et du passé, d'anticiper l'événement à venir.

D'autres philosophes, dans la lignée d'Husserl, se sont penchés sur la question du temps. Nous citerons brièvement Heidegger, avec son ouvrage « *Etre et temps* » (75), et Merleau-Ponty (119).

4. POINT DE VUE PSYCHOPHYSIQUE

La psychophysique est une discipline de la psychologie qui tente de décrire de manière quantitative les liens existants entre les événements physiques et les représentations que l'on en tire. La plupart des études sur le temps utilisent diverses méthodes psychophysiques, en modalité auditive ou visuelle, pour estimer précisément les représentations internes des durées physiques, ou temps psychologique. Ces méthodes peuvent être l'estimation d'un intervalle temporel ou leur comparaison, la production d'un intervalle de temps demandé ou la reproduction d'un intervalle présenté par exemple.

Les études psychophysiques effectuées sur les différents systèmes sensoriels ont permis d'extraire plusieurs lois. Celle qui permet de décrire au mieux la relation entre le temps physique et sa perception est la loi de Weber (ou loi de Weber-Fechner). Elle stipule que le rapport du seuil différentiel (seuil de distinction de deux stimuli perceptifs) à la grandeur du stimulus est constant, et ce rapport est appelé le ratio ou fraction de Weber.

François et Hoagland ont étudié l'impact des variations thermiques corporelles sur la perception temporelle, en observant le fait que des sujets fiévreux perçoivent le temps plus rapidement (50, 77). Ils ont alors proposé l'idée d'un mécanisme interne chimico-biologique qui interviendrait dans la perception subjective du temps (168). Par la suite, plusieurs chercheurs ont poursuivi des travaux sur l'étude du temps dans ce sens, et proposé des modèles de perception temporelle. L'idée d'une horloge interne (théorie scalaire) se base sur ce mécanisme pouvant s'y apparenter.

a. Théorie scalaire du temps

- Modèles d'horloge interne avec une base de temps à impulsions :

- Modèles de Treisman « pacemaker-accumulateur » (1963) puis « oscillateur-calibreur » (ou avec émetteur temporel calibré) (1990)

Treisman poursuit des recherches sur l'hypothèse d'un système dédié au traitement de l'information temporelle : l'horloge interne. Il proposa, pour la première fois, un modèle en 1963 selon lequel l'horloge interne serait composée de 3 structures : un pacemaker, qui émet périodiquement des impulsions vers un compteur, et un interrupteur, connectant les 2 structures en se fermant. Selon ce modèle, la durée objective dépend du nombre d'impulsions comptabilisées. Le modèle incorpore également un système de stockage des durées de référence et un mécanisme de comparaison, permettant ainsi de porter un jugement temporel (157).

Treisman apporta des améliorations à son modèle initial en 1990, intégrant une modulation de la fréquence de base. Il proposa deux bases de temps, à la place du pacemaker : un oscillateur, transmettant des impulsions, ayant une fréquence régulière de base, à une unité de calibration. Celle-ci a pour rôle de moduler la fréquence de base en fonction des stimuli extérieurs (afférences sensorielles) ou intérieurs (émotions par exemple), ces stimuli pouvant donc modifier le rythme de l'horloge (158).

- Scalar Expectancy Theory (SET) (Gibbon, 1977), et le modèle de traitement de l'information temporelle (Gibbon, Church et Meck, 1984)

Gibbon et ses collaborateurs (59, 60) ont proposé un modèle d'horloge interne en observant des tâches de renforcement (conditionnement opérant) à intervalle fixe : ils ont déduit que les animaux possèdent un système de régulation temporelle, permettant d'anticiper le renforçateur (nourriture par exemple) et donc d'ajuster leur comportement (réponse). Ainsi, l'animal apprendrait l'intervalle (t) entre deux distributions de nourriture et le stockerait en mémoire de référence. Son horloge interne lui permettrait, grâce à une comparaison d'intervalles temporels, de produire son comportement (réponse) lorsque le temps écoulé se rapprocherait de t . Ce modèle propose un oscillateur, comptant le temps comme un métronome. C'est le modèle d'horloge interne le plus cité et le plus utilisé pour expliquer les processus perceptifs du temps. Il comporte trois étapes successives, sources potentielles de variation dans le jugement temporel. L'horloge interne serait constituée d'un émetteur d'impulsions (base de temps), d'un interrupteur et d'un accumulateur. L'interrupteur se fermerait ou s'ouvrirait en fonction de l'attention accordée au temps. Sa fermeture entraînerait une succession d'impulsions, transférées vers l'accumulateur les stockant. Plus les impulsions sont nombreuses, plus l'horloge est rapide, plus le temps paraît long. Cette information est transférée ensuite vers la mémoire de travail (les processus mnésiques), permettant de comparer le nombre d'impulsions obtenues avec un standard mémorisé en mémoire à long terme (MLT). La 3^{ème} étape, les processus décisionnels, consisterait à porter un jugement temporel.

- **Modèles d'horloge interne à base neuronale :**

- Le modèle connexionniste (Church et Broadbent, 1990)

Basé sur le modèle précédent, ce modèle propose une batterie d'oscillateurs à la place de l'horloge interne (26). Un coefficient de variation, le ratio de Weber, apporte une variabilité proportionnelle à la moyenne de la période des oscillations. Une matrice calcule les corrélations entre chaque paire d'oscillateurs.

- Modèles de détection des coïncidences :

- The Beat Frequency Model (BF) (Miall, 1989)

Miall reprend le modèle précédent en le modifiant pour ne pas avoir de limitation d'estimation des durées (120). Ce modèle comporte également un ensemble d'oscillateurs, situés dans le cortex, qui ont leur propre fréquence d'oscillation. Lorsqu'un événement se déroule, les oscillateurs sont synchronisés au départ. A la fin de cet événement, ceux restés synchrones sont sélectionnés. L'estimation temporelle correspond alors au plus petit multiple commun à l'ensemble de ces oscillateurs : on parle alors de détection de coïncidences.

- The Striatal Beat Frequency Model (SBF) (Matell et Meck, 2000 et 2004)

Ils s'agit du modèle neuronal le plus élaboré actuellement, complétant le modèle précédent en y précisant les substrats neurobiologiques. Il a été démontré que les ganglions de la base jouent un rôle clé dans la perception du temps (113, 114, 115). Se basant sur ces constatations, Matell et Meck se sont intéressés à la boucle cortico-striato-thalamo-corticale. Lorsqu'une durée est à estimer, une activité oscillatoire des neurones du cortex et thalamiques (dans une moindre mesure) est émise. Cette activité oscillatoire serait détectée par les neurones épineux striataux jouant donc le rôle de détecteurs de coïncidences (80, 113). L'activité serait donc médiée par la dopamine. Les neurones épineux répondent alors à la stimulation corticale par des potentiels dépolarisants (qui ont la propriété de potentiels excitateurs monosynaptiques postsynaptiques) lorsque l'activité décodée est similaire à celle qui aura été renforcée précédemment. L'information ainsi détectée serait envoyée aux ganglions de la base, puis au thalamus qui moduleraient l'intensité de l'activité du cortex et donc de la réponse comportementale.

b. Modèles non scalaires du temps

Ces modèles proposent que la mesure du temps repose sur des processus qui ont une autre fonction que purement temporelle. Plusieurs modèles peuvent être cités:

- Modèle de l'espace de stockage (Ornstein, 1969), reposant sur l'utilisation de ressources cognitives, et non sur un processus de chronométrage ou d'horloge (127).

Selon ce modèle, la durée d'un événement perçu serait fonction de l'espace occupé en mémoire par cet événement et de sa complexité.

- Modèle attentionnel (Thomas et Weaver, 1975), où deux processeurs fonctionneraient en parallèle, le premier traitant les informations non temporelles et le second les informations temporelles. L'attention y joue un rôle essentiel : plus l'attention accordée au temps serait importante, plus le nombre de ressources cognitives allouées augmenterait, le temps écoulé paraîtrait donc plus long (154).
- Modèle de la « porte attentionnelle » (Zakay et Block, 1997), intégrant les notions des modèles de Treisman et de Thomas et Weaver. Il comporte en plus une « porte » au niveau de l'horloge interne, entre l'émetteur et l'interrupteur, dont l'ouverture est sous contrôle attentionnel : plus la « porte » sera ouverte longtemps ou avec une ouverture large, plus la durée sera perçue comme longue (179).

c. Modèles neurobiologiques

- Modèle de Meck (1996)

Meck se base sur le fait que des neuroleptiques, comme l'haldopéridol, ralentiraient l'horloge interne (au niveau de son émetteur) du fait de leur action antagoniste dopaminergique D2 au niveau des ganglions de la base (138). En plus de cette modulation de l'horloge interne par la dopamine, il intègre dans son modèle une participation de l'acétylcholine (117). Ce neurotransmetteur jouerait un rôle au niveau du cortex frontal dans les processus mnésiques (mémoire de référence) et attentionnels impliqués dans les jugements temporels (22).

- Modèle des interactions thalamo-cérébelleuses (Gibbon et al., 1997)

Gibbon et al. (61) proposent que des lésions cérébelleuses pourraient affecter le fonctionnement thalamique, entraînant un dérèglement de la boucle striato-thalamo-corticale, et donc des perturbations dans l'encodage et la récupération de l'information temporelle.

5. STRUCTURES ET RÉGIONS CÉRÉBRALES IMPLIQUÉES DANS LA PERCEPTION DU TEMPS

Existe-t-il une ou plusieurs zones cérébrales dédiées au temps ? La question reste encore ouverte, mais plusieurs structures sont citées dans les études lésionnelles ou d'imagerie fonctionnelle. Deux zones cérébrales auraient un rôle principal dans la perception temporelle. Il s'agit du lobe frontal et des ganglions de la base. Une troisième structure peut être citée ici, le cervelet, mais son rôle fonctionnel est controversé.

D'autres structures pourraient y contribuer, comme le thalamus, intervenant dans la boucle cortico-striato-thalamo-corticale, ou le lobe pariétal, associé aux processus attentionnels (29) ou décisionnels (73), également proposé par certains chercheurs pour le rôle d'accumulateur et d'interrupteur (73).

a. Le lobe frontal

Comprenant le cortex moteur, le cortex prémoteur et le cortex préfrontal, il est une des structures les plus souvent associées à la perception du temps. Il intervient dans les processus attentionnels, mnésiques ou de prise de décision, que nous retrouvons entre autres au niveau du modèle de Gibbon et Church de 1984 (30, 139). Le cortex préfrontal dorsolatéral pourrait également intervenir au niveau de l'horloge interne, en jouant le rôle d'oscillateur (106), et l'aire motrice supplémentaire (AMS) le rôle de l'accumulateur (1). L'AMS serait impliquée dans le traitement perceptif de l'information temporelle (137, 139), étant connectée aux voies dopaminergiques striatales, intervenant dans l'encodage des durées.

b. Les ganglions de la base

Ils comprennent le striatum (composé du noyau caudé et du putamen), le pallidum, le noyau sous-thalamique et le locus niger, divisé à son tour en substance noire pars compacta et en pars reticulata. Contrairement au cervelet, la grande majorité des études sur le sujet s'accordent sur le fait que ces structures, particulièrement le striatum, prennent part à la perception temporelle.

Se basant sur des études lésionnelles striatales ou des lésions de la substance noire pars compacta chez le rat, Matell et al. ont observé que ceux-ci sont incapables de réaliser des tâches de discrimination temporelle ou de garder un contrôle temporel lors de tâches de « peak interval » (115).

De même, les patients atteints de maladie de Parkinson (où il existe une dégénérescence des neurones du locus niger et une atteinte du faisceau nigro-strié) auraient des difficultés au niveau du traitement de l'information temporelle (22). Ces troubles rencontrés chez les patients parkinsoniens sont corrigés par une administration de L-Dopa (11), ce qui montre la participation de ces structures dopaminergiques dans la perception temporelle. Le rôle d'émetteur leur est accordé (29), ainsi qu'un rôle dans l'encodage des intervalles temporels (139).

Des tâches de discrimination temporelle avec imagerie fonctionnelle (137) ont pu montrer des activations striatales, majoritairement localisées au niveau du putamen.

c. Le cervelet

Le rôle du cervelet dans la perception temporelle est controversé. Certains le proposent (84, 107) ou lui attribuent une participation dans le fonctionnement de l'horloge interne (149), et, à l'inverse, certains neuroscientifiques réfutent son rôle (139).

6. CODAGE DE LA SUCCESSION DES ÉVÈNEMENTS DANS LE TEMPS

Ce qui est perçu n'est pas le temps en tant que tel, mais les événements ainsi que leur(s) relation(s) dans le temps. On pourrait ainsi penser à une vision discontinue d'un temps rythmé par des événements isolés, mais il n'en est rien : le temps est subjectivement perçu comme une ligne droite et continue.

Au 19^{ème} siècle, plusieurs scientifiques se sont intéressés à l'étude du temps et à sa perception, comme Von Baer, qui a décrit la notion d'« instant », qu'il définissait comme l'intervalle de temps le plus long en tant que point temporel et non durée, et Mach qui observa, via des études en modalité auditive, que les sujets ne percevaient pas de durée pour des intervalles plus courts que 30 ms (110).

Husserl, par la suite, a repris ces travaux. L'intégration des trois temps _ passé, présent et futur _ permettrait la création d'un sentiment de continuité à partir d'événements perçus séparément. Ce sentiment de continuité émergerait alors à la conscience et serait à l'origine de la perception d'un temps subjectif présent (qui n'est pas un point sur l'échelle du temps, mais qui a une durée).

Cette idée mènera au concept de fenêtre temporelle, reprise par la suite par des expérimentalistes comme Pöppel (132) ou des neurophysiologistes comme Varela (164), qui proposèrent que la durée du temps présent soit liée aux phénomènes de synchronisation neuronale, lesquels ont besoin d'un certain temps pour s'établir. Selon Pöppel, l'instant présent peut être considéré comme une « fenêtre temporelle », définie comme un intervalle de temps durant lequel l'ensemble des événements sont jugés synchrones, même s'ils sont séparés dans le temps (110, 132, 133, 163). Pöppel a suggéré au départ qu'une fenêtre temporelle de 3 secondes correspondrait au présent perçu (présent subjectif) (133, 134). Mais cette durée ne correspondait pas à l'intervalle de Mach (30 ms). Il expliqua cette différence par l'hypothèse de deux processus cognitifs impliqués dans la perception temporelle, le premier avec une fenêtre temporelle élémentaire de 30 ms correspondant à l'intervalle de temps où les événements sont perçus comme simultanés, et le deuxième processus impliquant une fenêtre temporelle de 3 secondes, à l'intérieur de laquelle ces événements élémentaires seraient reliés entre eux (132).

Pour Pöppel, le chevauchement de ces fenêtres élémentaires (de 30 ms) mènerait au sens de continuité du temps (33).

Plusieurs études expérimentales récentes retrouvent que la durée de cette fenêtre correspond bien à 30 ms chez le volontaire sain, c'est-à-dire que des stimuli séparés de moins de 30 ms dans le temps sont perçus comme simultanés, de façon consciente (ou explicite) (134, 135, 152). Cependant, d'autres études suggèrent que c'est à l'intérieur de la fenêtre temporelle que se joue le sens de la continuité du temps (99, 100). Ces résultats confirment que les événements séparés de moins de 20 ms sont jugés synchrones, mais montrent que les sujets sains sont néanmoins capables de suivre automatiquement ces événements dans le temps. On peut imaginer que cette capacité sous-tend la sensation implicite (inconsciente) de continuité temporelle.

Pour explorer la question et afin de proposer une compréhension aux mécanismes en jeu dans la perception temporelle, Van Wassenhove émet l'hypothèse qu'il pourrait exister un temps implicite, distinct du temps explicite, impliquant un traitement temporel neuronal _et donc inaccessible à la conscience_ des informations temporelles. Le traitement implicite de l'information temporelle ne correspondrait pas à la représentation consciente de la perception temporelle (173).

Nous pourrions imaginer alors que notre perception du monde pourrait être influencée par des variations de ce traitement temporel neuronal, avec le risque de répercussions sur la perception d'une continuité temporelle si ce traitement était altéré.

Ainsi, nous pouvons nous questionner si c'est le cas chez les patients atteints de schizophrénie, chez qui il a été mis en évidence une perception fragmentée du temps avec une perte du sentiment de continuité temporelle.

C. LA PERCEPTION TEMPORELLE CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE SCHIZOPHRÉNIE

Les psychiatres se sont très tôt intéressés aux relations entre temps et maladie mentale. Selon Bleuler, la dissociation est le symptôme le plus significatif de la maladie, dont l'une des spécificités est une anomalie de la continuité et de la logique des idées (18). Pour expliquer ces symptômes, Minkowski proposa l'hypothèse que le temps joue un rôle central dans la physiopathologie de la schizophrénie. Il constata cliniquement une difficulté chez ses patients à suivre les événements dans le temps et l'expliqua par une perte du sentiment de continuité temporelle, associée à une perception fractionnée du temps (121). Cette perception altérée serait en lien, selon lui, avec une « perte de réalité et une fragmentation du réel », conduisant les patients à un sentiment d'étrangeté et à la symptomatologie décrite par Bleuler. Par la suite, d'autres chercheurs, comme Andreasen, ont proposé l'implication d'une perception temporelle altérée dans la maladie.

La perception du temps intervient dans bon nombre d'activités de la vie quotidienne, comme les interactions sociales, fonctions qui sont perturbées chez les patients atteints de schizophrénie (34). Pour certains chercheurs, ce ne seraient pas les déficits cognitifs qui entraîneraient ces difficultés, mais les perturbations dans la perception temporelle, comme les troubles de séquençage ou de planification de leurs comportements moteurs ou sociaux (34, 167).

Une perturbation dans le sens de la continuité du temps a aussi souvent été décrite au niveau clinique, c'est à dire une fragmentation de l'écoulement normal des événements (56, 166). Il a souvent été rapporté que les patients sont perturbés lorsqu'il faut déterminer la durée d'un événement (2, 34, 45, 140, 167). Les patients sont moins précis que les sujets contrôles pour reconnaître un intervalle temporel (44) et rencontrent des difficultés pour repérer des changements de durée (156). Une étude a retrouvé une corrélation entre ces troubles, des atteintes cognitives (mémoire de travail et attention soutenue) et les symptômes négatifs de la maladie (104).

Néanmoins rien ne permet d'expliquer comment ces difficultés sont liées à la désorganisation de la pensée par exemple, ni quelles altérations (du jugement, mnésiques ou perceptives) sont présentes. L'investigation des mécanismes sous-tendant la perception de la continuité temporelle pourrait apporter une meilleure compréhension de la pathologie.

Comme nous l'avons vu, le striatum et le système dopaminergique jouent un rôle important dans la schizophrénie comme dans la perception temporelle : il y a donc des similitudes neurobiologiques entre les deux. De même, les anomalies retrouvées au niveau des rythmes cérébraux (fréquences gamma) (103, 159) pourraient refléter le modèle de Nancy Andreasen et avoir pour corrélats au niveau temporel des troubles du rythme de l'horloge interne, et pour cause au niveau structural la déconnexion anatomique touchant les systèmes neuronaux.

1. FENÊTRE TEMPORELLE CHEZ LES PATIENTS SCHIZOPHRÈNES

Des travaux ont montré que la fenêtre temporelle est élargie chez ces patients (48, 64), c'est-à-dire qu'ils ont besoin d'un délai plus long entre les stimuli pour percevoir une asynchronie.

Les patients présentent donc des altérations du jugement temporel « explicite », c'est-à-dire du temps subjectif présent. Ces anomalies pourraient sous-tendre la rupture du sens de la continuité chez les patients et la dimension de désorganisation. L'élargissement de la fenêtre temporelle pourrait s'expliquer hypothétiquement par les désordres de connectivité, entraînant une intégration fonctionnelle anormale (résolution temporelle perturbée, ralentissement et/ou désynchronisation temporaire des influx nerveux), rejoignant la théorie d'Andreasen.

Lalanne et Giersch se sont intéressées également au traitement de l'information implicite (à l'intérieur de la fenêtre temporelle), et ont étudié les réponses des sujets pour des asynchronies visuelles très faibles de l'ordre de 8 à 17 ms (99, 100) : les patients schizophrènes sont sensibles aux asynchronies courtes, mais les traitent d'une façon qualitativement différente des contrôles.

Ces conclusions sont basées sur l'utilisation d'une méthode d'analyse originale basée sur l'effet Simon (79, 147). L'effet Simon correspond à la tendance à appuyer sur les boutons réponses avec la main située du même côté que le stimulus. Cet effet est automatique. Il ne requiert pas de jugement explicite (79, 161) et n'est pas corrélé avec la capacité de détecter explicitement une asynchronie. Il permet de vérifier si deux événements jugés simultanés sont traités comme synchrones même à un niveau implicite.

La mesure basée sur l'effet Simon repose sur l'observation suivante : deux événements simultanés et présentés l'un à gauche et l'autre à droite d'un écran ne peuvent susciter aucun effet Simon puisque les informations sont strictement identiques des deux côtés. Un effet Simon ne peut être observé qu'en cas d'asymétrie entre les informations droite et gauche.

Dans les études citées (99, 100), cette asymétrie est représentée par l'asynchronie d'apparition de deux stimuli visuels. Un effet Simon a été observé, chez les témoins comme chez les patients, pour des asynchronies très courtes (8-17 ms) pour lesquelles les stimuli sont jugés synchrones. A ces durées extrêmement courtes, de l'ordre de 10-20 ms, il est impossible pour les patients de reporter à un niveau explicite, c'est-à-dire consciemment, l'existence ou non d'une asynchronie. Ce traitement de l'information se fait donc d'une façon automatique, c'est-à-dire à un niveau implicite. L'étude du jugement implicite d'une asynchronie ou d'une simultanéité requière de passer par l'étude de l'effet Simon.

Mais ce qui a été constaté principalement dans ces études, est un effet Simon qualitativement différent entre patients et contrôles. Le biais de réponse est du côté du dernier stimulus chez les témoins, et du côté du premier stimulus chez les patients. Les résultats chez les contrôles confirment qu'ils peuvent suivre les événements dans le temps et prioriser le dernier événement survenu (66). Comme nous l'avons souligné plus haut, cette capacité pourrait être impliquée dans le sens de la continuité du temps qui suppose de faire des liens et de suivre les événements dans le temps.

A contrario, les patients resteraient bloqués sur le premier stimulus et seraient incapables de suivre et d'anticiper les événements à venir, ce que Lalanne et Giersch interprètent comme l'indice d'une fragmentation temporelle, existant indépendamment d'une fragmentation spatiale.

Comme nous l'avons vu, l'effet Simon est différent chez les patients pour des intervalles temporels très faibles, mais il se normalise par la suite à des asynchronies importantes. Il n'existe pas de corrélation, à notre connaissance, entre l'effet Simon qualitativement différent et la symptomatologie clinique de la schizophrénie.

La perception d'une asynchronie est importante car elle permet de différencier ou de distinguer deux événements. Si celle-ci est altérée, cela peut entraîner un retentissement pathologique symptomatologique et/ou relationnel. Mais la question principale à ce niveau est de confirmer ou non si, chez les patients, cette incapacité à suivre les événements dans le temps se limite à des temps très courts ou si elle perdure à des intervalles de temps supérieurs à 20 ms, entraînant des difficultés à juger l'ordre temporel.

2. JUGEMENT D'ORDRE TEMPOREL ET DISCRIMINATION D'UNE ASYNCHRONIE

Des études (49, 70) ont montré que les patients percevaient l'intervalle de temps entre deux événements de façon plus brève. Pour Franck et al., cela pourrait suggérer une surestimation des associations entre ces événements, et, par extension, une incapacité à identifier le début et la fin d'une séquence (49). Il existerait donc chez les patients des perturbations dans le jugement de l'ordre temporel des événements, ayant pour conséquences cliniques une désorganisation et des difficultés à comprendre les actions d'autrui entraînant des délires de persécution par exemple. De même, les études citées précédemment (66, 99, 100) suggèrent indirectement que les patients peuvent avoir des difficultés à suivre les événements de manière efficace sur des périodes de temps très courtes (< 20 ms).

Les patients ont besoin d'une asynchronie plus importante que les contrôles pour détecter le décalage entre deux stimuli, ce qui se traduit par une augmentation du seuil de détection de l'asynchronie (ou un élargissement de la fenêtre temporelle). Cependant, cette augmentation du seuil est relativement modérée, comme le décrivent deux études où la différence entre les seuils des deux groupes (patients versus témoins) est de seulement 10 ms (48, 101).

Mais surtout, aux asynchronies importantes (> 50 ms), les patients détectent le décalage aussi bien que les volontaires sains, et ce résultat a été reproduit dans quatre études (66).

Cependant, faire un jugement d'ordre temporel peut impliquer des mécanismes différents ou supplémentaires par rapport à la discrimination «simultanéité» / «asynchronie» (57, 165). Il est possible de détecter une asynchronie entre deux événements sans être capable de juger leur ordre temporel (174). Jusqu'à présent, les enquêtes chez les patients atteints de schizophrénie ont principalement porté sur la distinction « simultanéité » / « asynchronie ». On peut donc se demander si l'effet Simon anormal retrouvé, c'est à dire les difficultés à suivre des événements sur des périodes courtes (< 20 ms), est associé à des difficultés à juger l'ordre temporel, notamment sur des asynchronies plus longues. A notre connaissance, il n'existe qu'une seule étude qui a exploré, chez les patients atteints de schizophrénie, la capacité de juger l'ordre temporel (36). Cependant, cette étude porte sur l'effet d'un son émis en synchronie (ou non) avec des stimuli visuels, et n'a pas comparé la performance avec une tâche de discrimination « simultanéité » / « asynchronie ».

Dans l'étude présente, nous avons comparé, chez les mêmes patients atteints de schizophrénie et chez des sujets témoins, la capacité de détecter une asynchronie et celle de juger l'ordre temporel. La tâche de discrimination « simultanéité » / « asynchronie » est similaire au paradigme utilisé dans les études précédentes de Lalanne et Giersch, nous nous attendons à reproduire la petite déficience déjà décrite. Si les patients ont des difficultés spécifiques à suivre les événements au fil du temps, ils pourraient montrer plus de difficultés dans la tâche de jugement d'ordre que dans celle de discrimination « simultanéité » / « asynchronie ». Si, au contraire, leurs difficultés sont limitées à des échelles de temps très courtes, des déficiences semblables devraient être observées dans les deux tâches.

PARTIE II :

**DISCRIMINATION DES ÉVÈNEMENTS DANS LE
TEMPS**

**ÉTUDE COMPORTEMENTALE COMPARATIVE CHEZ
DES PATIENTS ATTEINTS DE SCHIZOPHRÉNIE**

A. MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. PARTICIPANTS

Les expériences suivantes furent réalisées auprès d'un total de 46 sujets, dont 23 volontaires sains et 23 patients atteints de schizophrénie. Les patients étaient stabilisés sur le plan clinique. Trois patients et trois contrôles ont été exclus du fait qu'ils n'étaient pas capables d'effectuer la tâche, comme le montrait le taux de réponses synchrones qui était constant quelle que soit l'asynchronie. Deux autres sujets ont été exclus au départ dans chaque groupe en raison d'une inversion de consigne dans la tâche du jugement d'ordre, ils appuyaient sur la mauvaise touche, c'est-à-dire qu'ils indiquaient le premier stimulus au lieu du second. Néanmoins, leurs résultats ont été corrigés et inclus dans les analyses, mais il peut être noté que les résultats finaux sont strictement identiques à ceux obtenus en les excluant. Les résultats concernent donc 20 patients (19 patients en ambulatoire et 1 patient hospitalisé) et 20 témoins. Les caractéristiques démographiques et cliniques sont détaillées dans le tableau 1.

Tous les patients ont été diagnostiqués par deux médecins psychiatres seniors utilisant le Mini International Neuropsychiatric Interview, selon les critères du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder Texte Révisé (4). Les symptômes ont été évalués avec l'aide de l'échelle PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale (91).

2. CRITÈRES D'EXCLUSION

Les critères d'exclusion retenus pour les deux groupes étaient : des antécédents de dépendance éthylique ou de toxiques, des antécédents neurologiques ou somatiques, des troubles sensoriels et une anesthésie générale au cours des 3 derniers mois avant le test. Un critère d'exclusion supplémentaire pour les contrôles était la prise de médicaments psychotropes dans les 3 semaines avant le test. Les patients recevant une médication par benzodiazépines ont été également exclus. Nous avons également réalisé systématiquement des analyses urinaires afin de vérifier qu'aucun sujet n'était consommateur de cannabis.

Tous les sujets avaient une acuité visuelle normale ou corrigée à la normale. L'acuité visuelle a été systématiquement vérifiée en utilisant la Freiburg Visual Acuity Test (12).

	PATIENTS	CONTRÔLES
Sexe (M / F)	14/6	14/6
Age (moyenne $\pm$ écart-type)	37,2 $\pm$ 9.2	34,3 $\pm$ 11,4
Niveau d'étude en années (moyenne $\pm$ écart-type)	13,3 $\pm$ 2,2	13,1 $\pm$ 2
Traitement médicamenteux (neuroleptiques / antipsychotiques atypiques / pas de traitement)	8/10/2	
Équivalent en dose de Chlorpromazine	231 mg/jour	
Traitement antiparkinsonien (tropatepine / pas de traitement)	4/16	
Durée de la maladie schizophrénique (en années)	12.8 $\pm$ 7.2	
Patients ambulatoires / patients hospitalisés	19/1	
Symptômes positifs de la PANSS (moyenne $\pm$ écart-type)	17,7 $\pm$ 5.9	
Symptômes négatifs de la PANSS (moyenne $\pm$ écart-type)	21,5 $\pm$ 7,2	
Symptômes généraux de la PANSS (moyenne $\pm$ écart-type)	39,1 $\pm$ 11	
Total de la PANSS (moyenne $\pm$ écart-type)	78 $\pm$ 20,4	

TABLEAU 1: Données démographiques et cliniques des participants pour l'étude comportementale.

3. ÉQUIPEMENT

Les expériences ont été effectuées sur un PC Pentium 4. La totalité du protocole expérimental a été élaboré et programmé avec les logiciels MATLAB© 7.0.1 (MathWorks, 1984-2004) et PSYCHTOOLBOX© (21). Les stimuli ont été affichés sur un moniteur Iiyama (21 pouces, taux de rafraîchissement : 85 Hz), et les participants ont répondu en frappant les touches « f » et « j » du clavier de l'ordinateur. Les sujets étaient invités à placer leur tête sur une mentonnière située à 60 cm de l'écran.

4. STIMULI

Dans les deux expériences, les stimuli étaient deux rectangles ($3,6^\circ \times 1,1^\circ$ d'angle visuel; un degré correspondant à 1 cm sur l'écran quand le sujet est à une distance de 57 cm de cet écran).

Ces rectangles étaient affichés à gauche et à droite du centre de l'écran. Le centre de chaque rectangle était à $9,8^\circ$ d'angle visuel à partir du centre de l'écran. La luminance des rectangles augmentait selon une fonction sigmoïde avec 7 niveaux de luminance à partir de 0,02 (luminance du fond) à $12 \text{ cd} / \text{m}^2$, sur un intervalle de présentation de 82 ms (11,8 ms par niveau). La luminance augmentait progressivement pour éviter l'activation de la voie magnocellulaire, comme dans les expériences précédentes de Giersch et Lalanne (64, 101).

5. PROCÉDURE

Deux expériences ont été menées successivement, la première tâche correspondant à une tâche de jugement d'ordre temporel et la seconde à une tâche de discrimination d'une asynchronie ou d'une simultanéité. Le protocole était le même pour les deux tâches, la différence se situant au niveau de la consigne de réponse demandée aux sujets. L'ordre des deux tâches n'était donc pas randomisé.

Au début de chaque essai, un point de fixation central a été affiché au milieu de l'écran. Il a été suivi immédiatement par deux rectangles, affichés en gris, soit simultanément ou de façon asynchrone, comme représenté au niveau de la figure 1.

Cinq niveaux de temps d'intervalle entre les stimuli, ou Stimuli Onset Asynchrony (SOA), ont été utilisés, de 0 à 96 ms, par étape de 12 ms, soit 0, 24, 48, 72 et 96 ms. Le niveau de SOA était calculé en fonction de la fréquence de rafraîchissement de l'écran qui est de 12 ms (1000 divisé par le taux de rafraîchissement, 85 Hz).

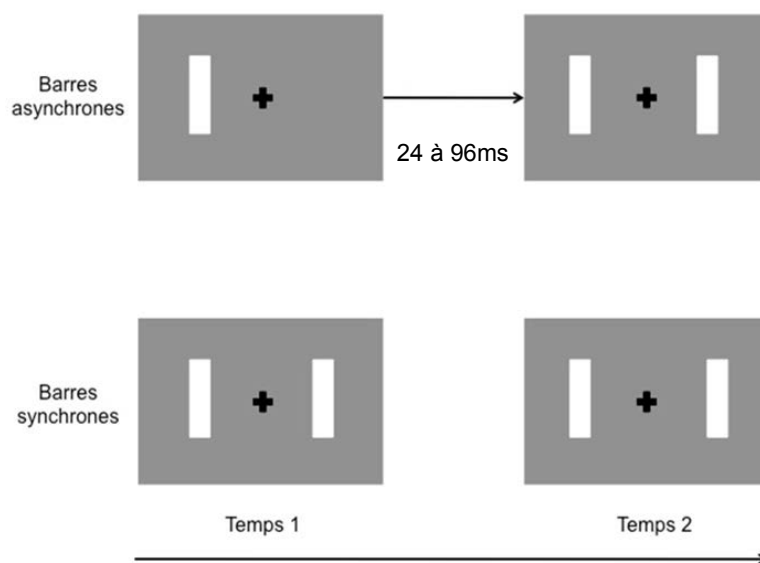


FIGURE 1 : Représentation de la procédure, avec l'apparition des rectangles affichés sur l'écran de l'ordinateur, dans le premier cas de façon asynchrone (SOA = 24, 48, 72 ou 96 ms), et dans le deuxième de façon simultanée (SOA = 0 ms). Les deux rectangles restaient à l'écran pendant une durée constante de 2 secondes, durant laquelle les sujets donnaient leur réponse. A l'issue de cette durée, si le sujet n'avait pas donné de réponse, l'essai suivant était engagé.

Dans la tâche de jugement d'ordre temporel, les sujets ont été invités à répondre en appuyant sur la touche correspondante à l'emplacement du second rectangle. Ils devaient appuyer sur la touche gauche « f » du clavier si le second rectangle était sur la gauche, ou la touche droite « j » si le second rectangle apparaissait à droite.

Dans la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie », les sujets ont été invités à répondre en appuyant sur la touche gauche « f » du clavier s'ils jugeaient que les rectangles étaient affichés en même temps (de façon synchrone), ou la touche droite « j » du clavier s'ils jugeaient qu'ils s'affichaient à des temps différents (asynchronie).

Chaque association d'un ordre d'apparition des stimuli (1^{er} rectangle à gauche, 2^{ème} à droite, ou inversement) et d'un niveau de SOA a été testée le même nombre de fois dans un ordre aléatoire. Cinq niveaux de SOA ont été expérimentés: SOA 0 (0 ms), SOA 2 (24 ms), SOA 4 (48 ms), SOA 6 (72 ms) et SOA 8 (96 ms).

La tâche de discrimination de l'asynchronie comprenait une série de 540 essais au total, et celle de jugement d'ordre 720 essais. Tous les sujets ont été testés en premier avec la tâche de jugement d'ordre temporel, et, dans un deuxième temps, avec la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie ». Nous n'avons pas randomisé l'ordre des expériences parce que nous voulions éviter un effet délétère du changement dans les instructions entre les deux expériences. Le changement de tâche est parfois difficile pour les patients (148, 177), et nous avons voulu vérifier une difficulté dans la tâche de jugement d'ordre temporel indépendamment d'un coût de changement de tâche. Ce coût de changement, correspondant à un biais potentiel, n'était pas un problème pour la tâche de « simultanété » / « asynchronie », puisque nous pouvions vérifier si les résultats correspondaient à ceux rapportés dans la littérature.

Toutefois, cette procédure comporte le risque d'un effet d'entraînement ou d'apprentissage, menant artificiellement à une amélioration de la performance au cours de la deuxième tâche. C'est d'autant plus le cas que le jugement d'ordre temporel était susceptible d'aider les patients à surmonter leurs difficultés à passer du premier au second stimulus, en les encourageant à rechercher le second stimulus.

Les performances améliorées dans la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie » peuvent conduire artificiellement à une différence de performance entre les deux tâches. Afin de contrôler de tels effets d'apprentissage, nous avons vérifié la stabilité des performances dans les deux expériences et donc divisé en 3 la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie » pour l'analyse des résultats. De même, nous avons augmenté le nombre d'essais dans la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie », soit 3 fois 180 essais, c'est-à-dire 3 fois 36 essais par SOA, comparativement au nombre d'essais dans la tâche de jugement d'ordre temporel : 200 essais au total, soit 40 essais par SOA pour cette dernière.

Il n'y avait pas d'effet d'apprentissage significatif. Cependant, dans la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie », la performance chez les patients s'était légèrement dégradée dans le dernier tiers de l'expérience. Nous avons comparé les performances dans la tâche de jugement d'ordre temporel avec les performances observées au cours de la troisième partie de la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie ». De cette façon, les deux tâches étaient comparables en terme de nombre d'essais par asynchronie (ou SOA).

De même, une diminution de la performance dans la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie » réduit les chances d'observer une meilleure performance dans cette tâche plutôt que dans celle de jugement d'ordre temporel. Ces conditions défavorables ont été choisies pour rendre une différence significative entre les deux tâches plus convaincante. Il est à noter, cependant, que des résultats similaires ont été observés lorsque toutes les données ont été prises en compte.

6. ANALYSES STATISTIQUES

Pour chaque tâche, nous avons procédé à une analyse de variance (ANOVA) sur le taux de réponses « simultanée » dans la tâche de discrimination « simultanée » / « asynchrone », et sur le taux d'erreurs corrigé dans la tâche de jugement d'ordre temporel. Les groupes ont été utilisés comme variable inter-groupe et les conditions expérimentales (SOA) comme variable intra-groupe.

Les variances ont été comparées via un test F, ou distribution de Fisher. Les éléments de l'ANOVA seront rapportés dans les résultats comme suivant :

- « F » correspondant au calcul des ratio : $F = MS \text{ (effet)} / MS \text{ (erreur)}$, avec MS = calcul des carrés moyens ;
- « Df » correspondant au degré de liberté ;
- « p » indiquant l'évaluation de la probabilité du dépassement du ratio F, ou seuil de significativité.

Une valeur de F inférieure à 1 indique la certitude que la différence entre les deux variables testées n'est pas significative. Lorsque ce ratio est assez grand, on peut conclure que les moyennes des deux groupes testés sont significativement différentes l'une de l'autre.

Nous avons également calculé l'effet de taille, ou mesure de la force de l'effet observé, pour toutes les valeurs significatives des analyses inter-groupes retrouvées. Nous avons pour cela utilisé le d de Cohen. Il est rapporté qu'un effet est décrit comme « faible » si d a une valeur avoisinant 0.2, « moyen » pour une valeur autour de 0.5 et « fort » autour de 0.8.

Nous avons décomposé les interactions par des analyses post-hoc de Tukey, complétées par des ANOVA à un nombre restreint de conditions, c'est-à-dire sur chaque SOA (ANOVA à un facteur). Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel Statistica® 10.0 de Statsoft©. Le seuil de significativité (p) a été fixé à 0.05.

7. MÉTHODE DE COMPARAISON DES DEUX TÂCHES ENTRE ELLES

Nous avons cherché à comparer les performances dans les deux tâches, en particulier en fonction des SOA. Cette comparaison nécessite certains calculs, que nous allons détailler.

Une première difficulté est que la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie » est une procédure oui-non (les sujets doivent détecter une asynchronie). Les réponses varient donc entre 0 et 100% des réponses « simultanété ». En comparaison, la tâche de jugement d'ordre est une tâche à choix forcé entre 2 alternatives : les sujets doivent prendre une décision concernant le côté d'apparition du deuxième stimulus, même lorsqu'ils jugent l'apparition des deux rectangles simultanée. Dans ce cas, les réponses varient entre 0 et 50% d'erreurs. Nous avons donc fait deux corrections pour pouvoir comparer les performances entre les deux tâches.

Tout d'abord, nous avons considéré que le niveau d'incertitude n'a pas les mêmes conséquences dans les deux tâches. Dans la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie », l'incertitude peut conduire à un biais en faveur de réponses simultanées ou asynchrones.

En fait, le taux de réponses « simultanété » est rarement de 100% à synchronie parfaite (SOA 0 ms), et il y a une quantité variable de fausses alarmes (c'est-à-dire de réponses « asynchronie » à SOA 0 ms). Cela ne se produit pas dans la tâche de jugement d'ordre temporel, au cours de laquelle le degré d'incertitude conduit à des réponses aléatoires: en cas de synchronie parfaite, le taux d'erreurs est généralement proche de 50%.

Par conséquent, pour rendre les deux expériences plus comparables, nous avons corrigé le taux de réponses « simultanété » en prenant en compte le taux de fausses alarmes. Pour chaque SOA, nous avons divisé alors les taux de réponses « simultanété » par le taux le plus haut de réponses « simultanété » observées chez chaque sujet, soit, le plus souvent, le taux de réponse à SOA 0 ms, comme dans une étude précédente de Giersch et al. (64).

Deuxièmement, nous avons ajouté une correction supplémentaire pour prendre en compte le fait que la modalité de réponse diffère selon les tâches. Nous avons considéré que lorsque les sujets jugent que des stimuli asynchrones sont simultanés, ils ont encore 50% de chance de donner une réponse correcte à la tâche de jugement d'ordre. D'autre part, lorsque les sujets donnent une réponse «asynchronie», cela devrait idéalement donner lieu à des jugements d'ordre corrects. Dans tous les cas de figure, le taux d'erreurs lors du jugement d'ordre temporel doit correspondre à la moitié du taux de réponses «simultanéité».

Pour comparer les deux tâches entre elles, nous avons donc divisé par 2 le taux corrigé de réponses «simultanéité», ce qui nous autorise à comparer les performances des deux tâches entre elles. Ce résultat correspondra au taux d'erreurs, pour la tâche de jugement d'ordre, prédit à partir de la tâche de discrimination « simultanéité » / « asynchronie ».

Ainsi, si les deux tâches impliquent les mêmes mécanismes, les courbes transformées devraient pouvoir se superposer. Au contraire, si la tâche de jugement d'ordre temporel requière des mécanismes spécifiques, un taux d'erreurs important devrait être observé pendant cette tâche, en comparaison du taux d'erreurs prédit par la tâche de discrimination « simultanéité » / « asynchronie ». La différence entre les deux courbes indique alors le coût du jugement d'ordre par rapport à la discrimination « simultanéité » / « asynchronie », c'est-à-dire le pourcentage d'essais au cours desquels une asynchronie est perçue sans que l'ordre des stimuli le soit.

8. MÉTHODE DE DÉTECTION ET DE CALCUL DES SEUILS

Nous avons calculé les seuils de détection de l'asynchronie dans chaque groupe, afin de comparer les résultats actuels avec ceux observés dans les études antérieures.

Pour la tâche de discrimination « simultanéité » / « asynchronie », le taux de réponses « simultanéité » a été corrigé pour contrôler la tendance à donner des réponses « asynchronie ». Les données des participants ont été soumises à la correction suivante, basée sur les probabilités :

$$P_{\text{corrigé}}(x) = P(x) / P_{\text{maximum}}$$

Où $P(0)$ est le pourcentage maximum de réponses « simultanéité » pour un sujet.

Cette correction assure que les réponses « asynchronie » prises en compte dans l'analyse suivante ne peuvent pas être attribuées à une fausse alarme.

Les seuils ont été alors calculés à partir d'un ajustement linéaire entre le niveau d'asynchronie (entre les SOA) et le taux de correction des réponses « simultanité » :

$$\text{Taux de réponses « simultanité »} = a \times \text{SOA} + b$$

Où a et b correspondent respectivement à la pente et au point d'intersection de la droite.

Les seuils de détection de l'asynchronie ont été calculés pour se rapporter au SOA correspondant au taux de réponses « simultanité » de 50%, c'est-à-dire le point intermédiaire entre les réponses « simultanité » et les réponses « asynchronie ». La moyenne des seuils des patients et celle des témoins ont été comparées entre elles (comparaison de groupe) à l'aide des analyses de variance ANOVA.

9. EXPLORATION NEUROPSYCHOLOGIQUE SUPPLÉMENTAIRE : AX-CPT

Afin d'explorer les performances ou les capacités d'attention soutenue des patients et des témoins, nous avons utilisé une tâche AX-CPT, ou AX-« Continuous Performance Task » programmée dans E-prime 2 (28).

Des lettres apparaissant à 3° d'arc visuel ont été affichées séquentiellement sur le même écran d'ordinateur utilisé lors de l'expérience principale.

Chaque lettre était présentée durant 250 ms, et était séparée de la précédente et de la suivante par un intervalle de 750 ms. La tâche était composée de trois sortes de séquences de lettres : AX, BX et AY. Les sujets ont été invités à presser un bouton réponse quand la lettre X était présentée, mais uniquement lorsque celle-ci était précédée par la lettre A (c'est-à-dire les séquences AX).

La proportion des séquences était constituée de telle sorte que 80% des suites de lettres étaient des séquences AX (d'où le nom « AX-CPT »), 10% de séquences BX et 10% de séquences AY.

Cette tâche CPT consiste à évaluer les possibilités du sujet à maintenir son attention.

10. ANALYSES DE CORRÉLATION

Nous avons corrélé chez les patients le taux de réponses « simultanété » retrouvé dans la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie », ou le taux d'erreurs dans celle de jugement d'ordre temporel, avec les symptômes cliniques à l'aide de l'évaluation par la PANSS.

Nous avons corrélé ces taux de réponses avec l'item de la désorganisation (P2) de la PANSS, les scores de la sous-échelle négative (N) et de la sous-échelle positive (P), le score de l'échelle psychopathologique générale (G) ainsi que le score total de la PANSS.

De même, nous avons corrélé les résultats des tests avec la dose de neuroleptiques, à partir du calcul de la dose équivalente en chlorpromazine.

11. ASPECTS RÉGLEMENTAIRES ET ÉTHIQUES

Le projet a été approuvé par le comité d'éthique local. Tous les sujets ont donné leur consentement éclairé écrit avant l'essai, conformément aux recommandations énoncées dans la Déclaration d'Helsinki.

B. RÉSULTATS

1. TÂCHE DE DISCRIMINATION « SIMULTANÉITÉ » / « ASYNCHRONIE »

Nous avons d'abord calculé le taux de fausse alarme, soit le taux de réponses «asynchronie» données lorsque les stimuli sont apparus simultanément. Le taux de fausse alarme a été similaire dans les deux groupes: 19.2% chez les patients versus 17.4% chez les témoins ($F < 1$). Ce taux est similaire à celui trouvé dans des études antérieures (99), et, comme dans ces études précédentes, nous avons corrigé les données à prendre en compte pour éliminer le facteur de confusion, comme nous l'avons vu dans la partie matériel et méthodes.

Les analyses suivantes ont toutes été réalisées sur des données corrigées.

Nous avons effectué une analyse de variance sur le taux de réponses simultanées avec le SOA comme variable intra-groupe et le groupe comme variable inter-groupe.

Les résultats étaient significatifs concernant :

- l'effet principal de groupe : $F [1, 38] = 7.69, p = 0.008$ (Figure 2) ;
- l'effet principal de SOA : $F [4, 152] = 284.64, p = 0.000$ (Figure 3).

Une interaction significative a été observée entre le SOA et le groupe :

$F [4, 152] = 4.30, p = 0.002$ (Figure 4).

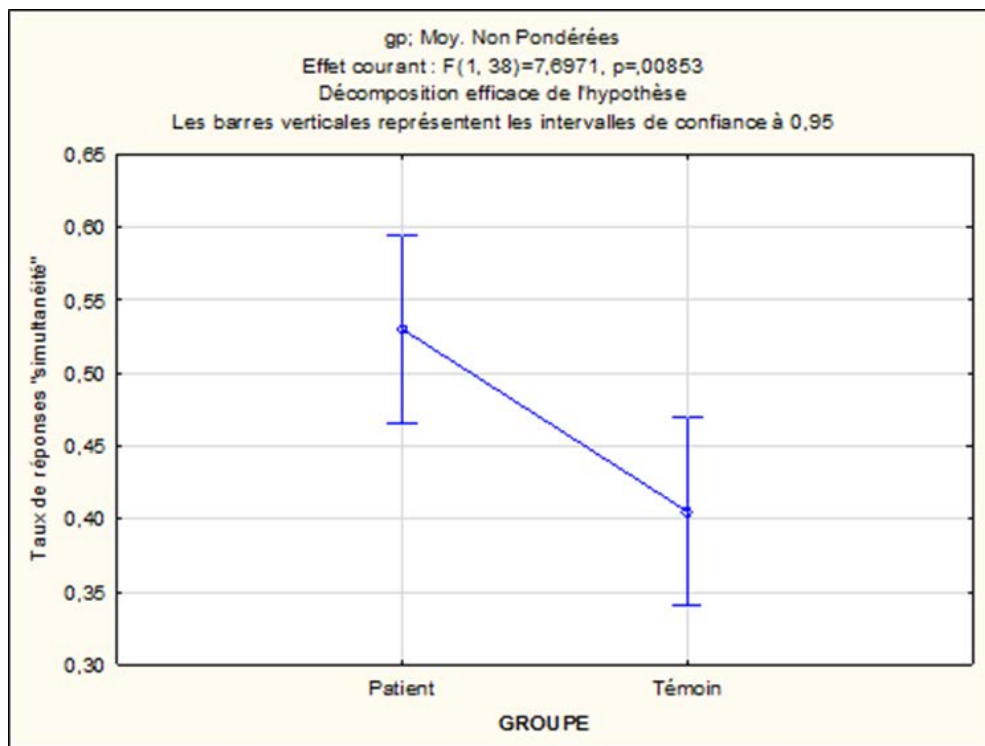


FIGURE 2 : Représentation de l'effet principal de groupe ($p = 0.008$).

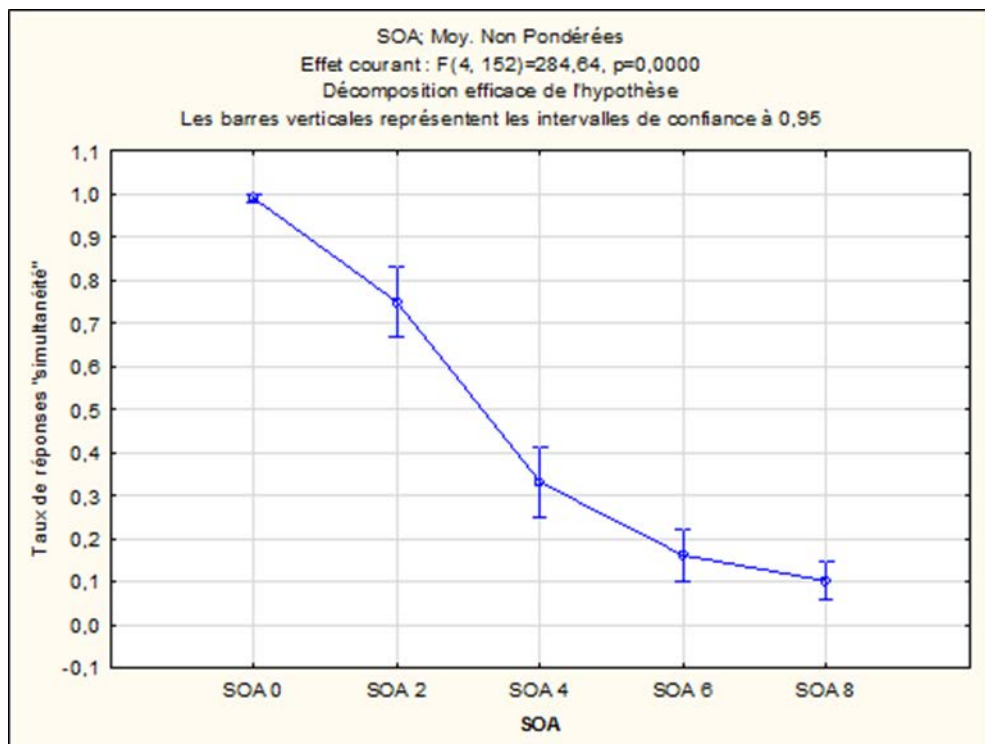


FIGURE 3 : Représentation de l'effet principal de SOA ($p = 0.000$).

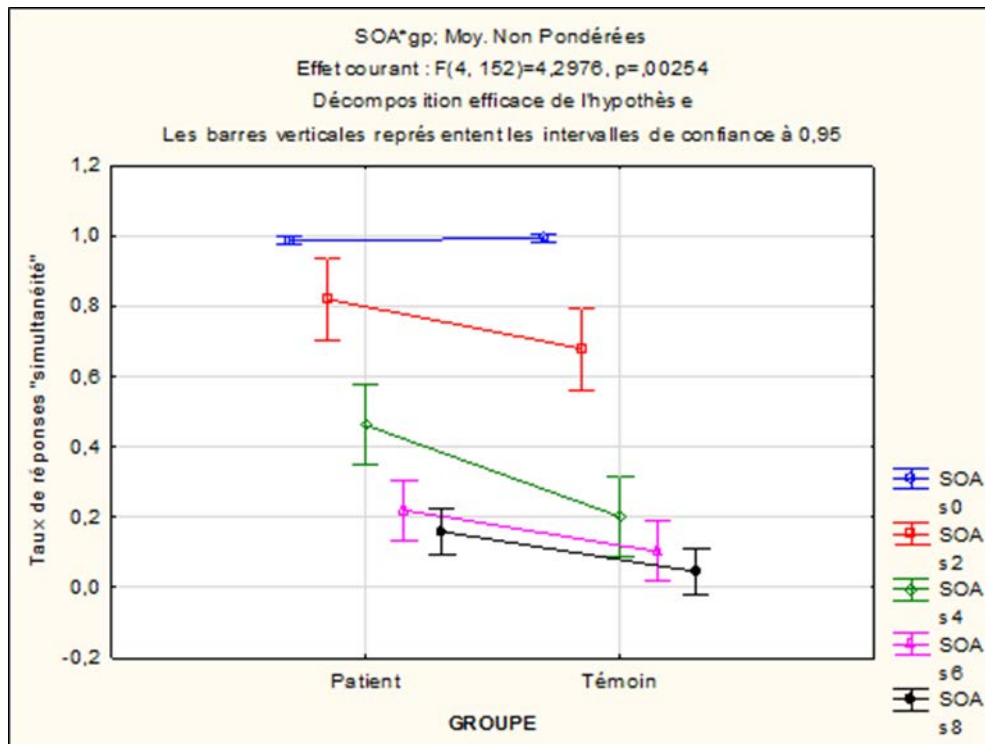


FIGURE 4 : représentation de l'interaction groupe x SOA ($p = 0.002$).

FIGURES 2, 3 et 4 : Représentations graphiques des analyses de variance effectuées sur le taux de réponses simultanées dans la tâche de discrimination « simultanéité » / « asynchronie », le SOA étant la variable intra-groupe et le groupe la variable inter-groupe (intervalle de confiance 95 %). Sont représentés l'effet principal de groupe en Figure 2 ($p = 0.008$), l'effet principal de SOA en Figure 3 ($p = 0.000$) et l'interaction groupe x SOA en Figure 4 ($p = 0.002$).

La décomposition de cette interaction par le biais de l'analyse post-hoc de Tukey a montré que le taux de réponses « simultanée » différait significativement entre les deux groupes seulement pour une valeur de SOA intermédiaire, SOA 4, à 48 ms :

46.2 % chez les patients contre 20.2 % chez les témoins, $p = 0.002$ (voir Figure 5 pour les données brutes ou non corrigées).

Les analyses post-hoc effectuées sur les autres valeurs de SOA n'ont pas retrouvé de résultats significatifs :

- SOA 0 ms : 98.8 % chez les patients contre 99.5 % chez les témoins ($p = 0.39$) ;
- SOA 24 ms : 82.1 % chez les patients contre 68 % chez les témoins ($p = 0.09$) ;
- SOA 72 ms : 22 % chez les patients contre 10.3 % chez les témoins ($p = 0.055$) ;
- SOA 96 ms : 12 % chez les patients contre 8 % chez les témoins ($p = 0.06$).

Ces résultats ont été confirmés par des sous-analyses ANOVA réalisées sur chaque SOA séparément, avec le groupe comme variable inter-groupe. Ces analyses ont montré un effet de groupe significatif pour la valeur du SOA intermédiaire de 48ms :

$F [1, 38] = 10.62$, $p = 0.002$, d de Cohen = 1.03.

Pour les autres valeurs de SOA, les résultats des sous-analyses ANOVA univariées ne sont pas revenus significatifs :

- SOA 0 ms : $F [1, 38] = 0.752$, $p = 0.391$;
- SOA 24 ms : $F [1, 38] = 3.028$, $p = 0.09$;
- SOA 72 ms : $F [1, 38] = 3.90$, $p = 0.055$;
- SOA 96 ms : $F [1, 38] = 3.50$, $p = 0.06$.

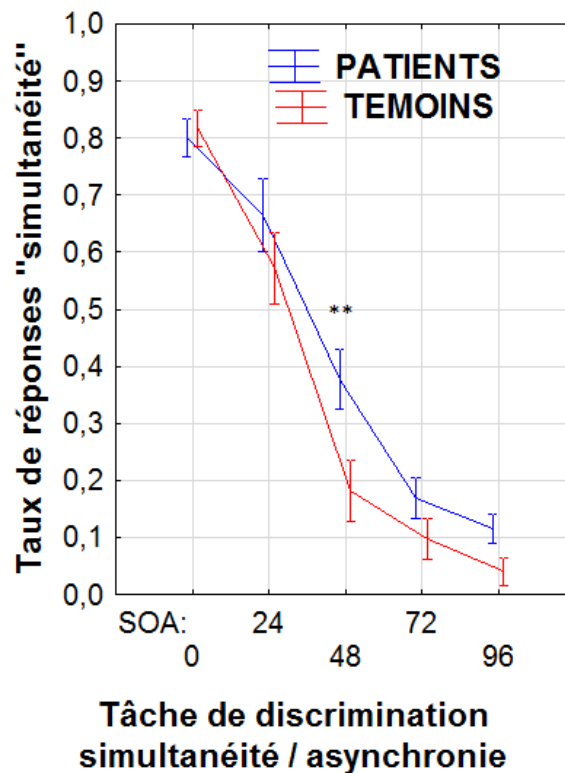


FIGURE 5 : Représentation graphique des résultats des analyses post-hoc de Tukey (décomposition de l'interaction groupe x SOA), avec indiquées les données brutes de la tâche de discrimination « simultanéité » / « asynchronie » : le taux de réponses « simultanéité » pour chaque SOA, moyenné sur les sujets dans chaque groupe (patients versus témoins) (intervalle de confiance à 95 % et **: $p < 0.005$, $n = 20$).

Seuil pour la tâche de discrimination « simultanéité » / « asynchronie »

Le seuil de détection de l'asynchronie était significativement plus élevée chez les patients (56.4 ms) que chez les témoins (41.2 ms): $F [1, 38] = 6.6$, $p < 0.05$, effet de taille de Cohen $d = 0.82$.

Cela signifie que les patients ont besoin d'une asynchronie de l'ordre de 15 ms de plus que les contrôles pour la détecter. L'amplitude de cette détérioration est de l'ordre de celles décrites jusqu'à maintenant avec un paradigme similaire (48, 101).

2. TÂCHE DE JUGEMENT D'ORDRE TEMPOREL

Nous avons effectué une ANOVA sur le taux de réponses simultanées, avec les SOA comme variable intra-groupe et le groupe (patients versus témoins) comme variable inter-groupe.

Comme dans la tâche de discrimination de l'asynchronie, les résultats étaient significatifs concernant:

- l'effet principal de groupe: $F [1, 38] = 7.84, p = 0.007$;
- l'effet principal de SOA : $F [4, 152] = 110.42, p = 0.000$.

Une interaction significative a été observée également dans cette tâche entre les SOA et le groupe : $F [4, 152] = 3.48, p < 0.009$.

La décomposition de cette interaction par le biais de l'analyse post-hoc de Tukey a montré que le taux de réponses simultanées différait significativement dans les deux groupes pour des SOA (voir Figure 6 pour les données brutes ou non corrigées) :

- à 72 ms : 26.1 % chez les patients contre 11.2 % chez les témoins, $p < 0.05$;
- à 96 ms : 20.1 % chez les patients versus 6.5 % chez les témoins, $p < 0.05$.

Les résultats concernant les autres SOA n'ont pas montré de significativité :

- SOA 0 ms : 54.2 % chez les patients contre 51.2 % chez les témoins ($p = 0.25$) ;
- SOA 24 ms : 44 % chez les patients contre 42 % chez les témoins ($p = 0.58$) ;
- SOA 48 ms : 30 % chez les patients contre 23.2 % chez les témoins ($p = 0.08$).

Ce résultat a été confirmé lors de la décomposition de l'interaction par le biais des sous-analyses ANOVA, pour chaque SOA, avec le groupe comme variable inter-groupe. Ces analyses ont montré un effet de groupe significatif pour un SOA :

- à 72 ms : $F [1, 38] = 7.59, p = 0.009, d \text{ de Cohen} = 0.87$;
- à 96 ms : $F [1, 38] = 9.33, p = 0.004, d \text{ de Cohen} = 0.97$.

Les autres analyses ANOVA uni-factorielles effectuées concernant les asynchronies les plus faibles (calculées également dans le cas de la simultanéité), ne retrouvaient pas de résultats significatifs :

- SOA 0 ms : $F [1, 38] = 1.36, p = 0.25$;
- SOA 24 ms : $F [1, 38] = 0.31, p = 0.583$;
- SOA 48 ms : $F [1, 38] = 3.13, p = 0.085$.

Il y avait donc un pourcentage élevé d'erreurs chez les patients pour les asynchronies les plus importantes.

Nous avons vérifié si cela pourrait être attribué à un apprentissage moindre chez les patients en comparant la performance au cours de la première et de la seconde moitié de l'expérience. Nous avons à nouveau réalisé une ANOVA en mesures répétées, avec les mêmes variables que les analyses précédentes, et les deux parties de la tâche comme une variable intra-groupe supplémentaire.

La performance a été très similaire dans les deux parties de l'expérience ($F < 1$), sans interaction avec le groupe ($F < 1$). Dans le groupe de patients, en particulier, la performance a été superposable entre la première et la seconde partie de l'expérience ($F < 1$).

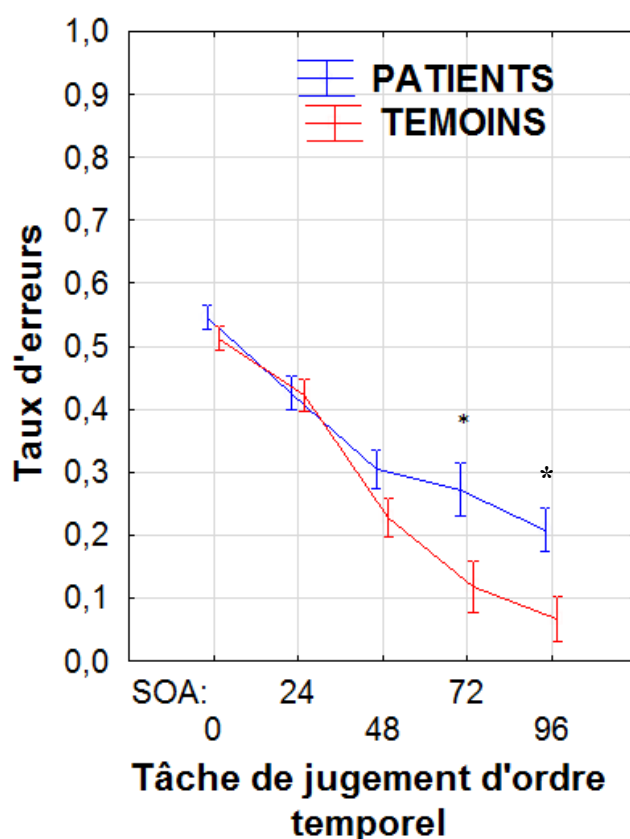


FIGURE 6 : Représentation graphique des résultats des données brutes de la tâche de jugement d'ordre temporel, avec le taux d'erreurs à chaque SOA moyenné sur les sujets dans chaque groupe (patients versus témoins) (intervalle de confiance à 95 % et * : $p < 0.05$, $n = 20$).

Seuil pour la tâche de jugement d'ordre temporel

Le seuil a été calculé de façon similaire à la tâche de discrimination « simultanéité » / « asynchronie ». Nous avons donc estimé l'asynchronisme nécessaire pour obtenir un taux d'erreur de 25%.

Le seuil était significativement plus élevé chez les patients atteints de schizophrénie (71 ms) que chez les témoins (52 ms) :

$F [1, 38] = 6.1$, $p < 0.05$, effet de taille Cohen : $d = 0.78$.

3. COMPARAISON ENTRE LA TÂCHE DE DISCRIMINATION « SIMULTANÉITÉ » / « ASYNCHRONIE » ET LA TÂCHE DE JUGEMENT D'ORDRE TEMPOREL

Nous avons d'abord comparé les seuils entre les expériences. Chez les contrôles, le seuil est plus élevé pour la tâche de jugement d'ordre (52 ms) que pour la tâche de « simultanété » / « asynchronie » (41.2 ms), de 11 ms :

$$F [1, 19] = 18.4, p < 0.001, \text{ effet de taille Cohen : } d = 0.88.$$

Cet effet a été plutôt amplifié chez les patients : 71 ms pour le jugement d'ordre versus 56.4 ms pour la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie », de 15 ms :

$$F [1, 19] = 6.7, p < 0.05, \text{ effet de taille Cohen : } d = 0.54.$$

La difficulté éprouvée par les patients dans la tâche temporelle de jugement d'ordre était plus apparente dans les grands SOA. Nous avons comparé les données corrigées observées dans la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie » (voir méthode) avec les données observées dans la tâche de jugement d'ordre par l'intermédiaire d'une ANOVA. Les SOA et le type de test (tâche de jugement d'ordre versus discrimination « simultanété » / « asynchronie ») ont été considérés comme variables intra groupe et le groupe (patients vs. témoins) comme variable inter groupe.

L'analyse a montré des interactions significatives entre :

- entre la tâche et le SOA : $F [4, 152] = 3.22, p = 0.02$;
- entre le groupe et le SOA : $F [4, 152] = 3.57, p = 0.008$;
- entre le type de tâche, les SOA et le groupe : $F [4, 152] = 4.08, p < 0.004$.

L'analyse post-hoc a montré que chez les patients, les erreurs étaient plus élevées dans la tâche de jugement d'ordre temporel que celles prédites à partir de la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie », aux deux SOA les plus importants (Figure 7) :

- à 72 ms : 26.1 % contre 11 % de valeurs prédites, $p < 0.001$;
- à 96 ms : 20.1 % contre 8 % prévu, $p < 0.001$.

Chez les contrôles, les erreurs étaient plus grandes que prévues seulement pour une valeur de SOA intermédiaire, à 48 ms : 21.9 % versus 10.1 % des valeurs prédites, $p < 0.001$) (Figure 7).

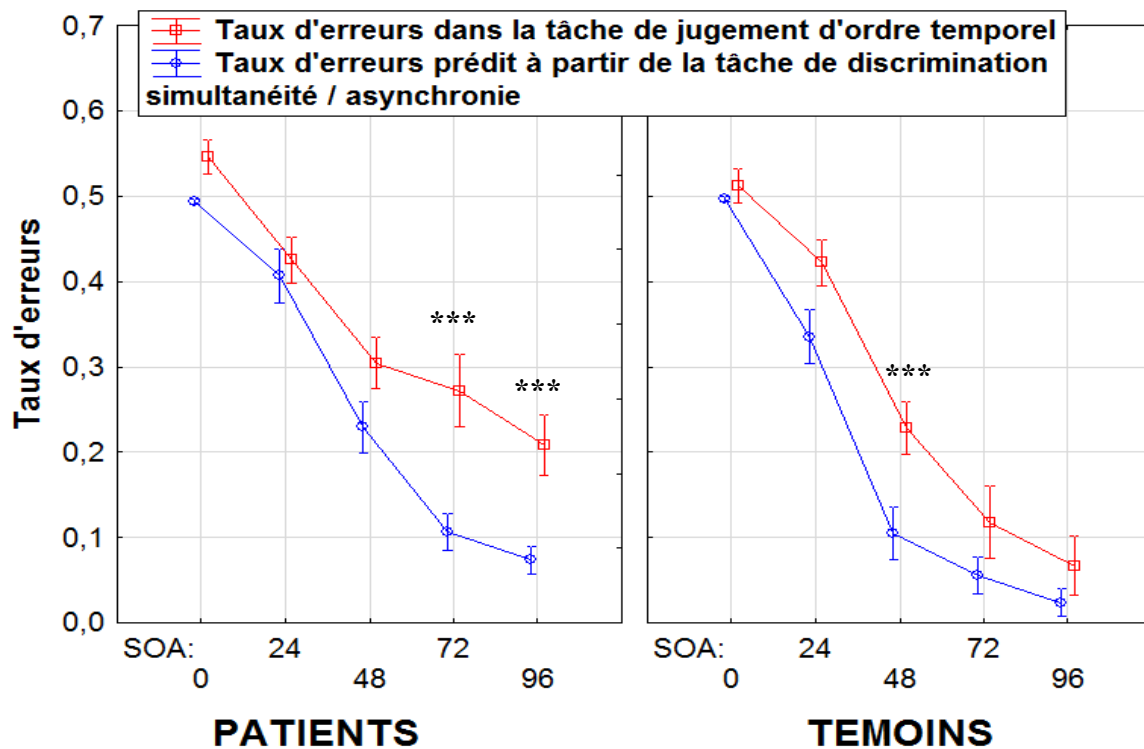


FIGURE 7 : Représentation de la comparaison des deux tâches.

Le taux d'erreurs dans le jugement d'ordre temporel est représenté chez les patients (courbes de gauche) et chez les témoins (courbes de droite) et est comparé au taux d'erreurs prédit à partir de la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie ». Ces taux correspondent aux taux de réponses « simultanété » divisés par 2, considérant que, idéalement, les sujets devraient être en mesure de rendre compte de l'ordre des stimuli chaque fois qu'ils voient un asynchronisme. En outre, ils devraient faire une erreur dans la tâche de jugement d'ordre temporel dans la moitié des essais au cours de laquelle ils considèrent les stimuli comme simultanés, car ils ont 50% de chance de donner une réponse correcte (intervalle de confiance à 95 % et ***: $p < 0.001$).

Des sous-analyses ANOVA ont été effectuées pour vérifier une interaction entre le groupe et le type de test à chaque SOA. Ces différences significatives précédentes ont été confirmées :

- pour les patients :
 - à 72 ms : $F [1, 19] = 13.00, p = 0.002, d = 0.87$;
 - à 96 ms : $F [1, 19] = 14.16, p = 0.001, d = 0.81$.
- pour les témoins :
 - à 48 ms : $F [1, 19] = 33.63, p = 0.000, d = 1.09$.

Les autres résultats des analyses post hoc de Tukey sont non significatifs :

- Chez les patients :
 - SOA 0 ms : 54.4 % contre 49.7 % prévu ($p = 0.12$) ;
 - SOA 24 ms : 42.7 % contre 40.9 % prévu ($p = 0.51$) ;
 - SOA 48 ms : 30.4 % contre 22.5 % prévu ($p = 0.07$).
- Chez les témoins :
 - SOA 0 ms : 51 % contre 50 % prévu ($p = 0.60$) ;
 - SOA 24 ms : 42.5 % contre 33 % prévu ($p = 0.07$) ;
 - SOA 72 ms : 12.2 % contre 5.2 % prévu ($p = 0.06$) ;
 - SOA 96 ms : 6 % contre 2.35 % prévu ($p = 0.09$).

	F	Df	p	Taille d'effet (d de Cohen)
Tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie »				
<i>Effet principal</i>				
Groupe	7.69	1, 38	0.008	—
SOA	284.64	4, 152	0.000	—
<i>Interaction</i>				
Groupe x SOA	4.30	4, 152	0.002	—
<i>Sous-analyses de comparaison des groupes</i>				
SOA = 48 ms	10.62	1, 38	0.002	1.03
Tâche de jugement d'ordre temporel				
<i>Effet principal</i>				
Groupe	7.84	1, 38	0.007	—
SOA	110.42	4, 152	0.000	—
<i>Interaction</i>				
Groupe x SOA	3.48	4, 152	0.009	—
<i>Sous-analyses de comparaison des groupes</i>				
SOA = 72 ms	7.59	1, 38	0.009	0.87
SOA = 96 ms	9.33	1, 38	0.004	0.97
Comparaison entre les deux tâches				
<i>Effet principal</i>				
Tâche	42.61	1, 38	0.000	—
Groupe	9.34	1, 38	0.004	—
SOA	267.62	4, 152	0.000	—
<i>Interaction</i>				
Tâche x SOA	3.22	4, 152	0.02	—
Groupe x SOA	3.57	4, 152	0.008	—
Tâche x groupe x SOA	4.08	4, 152	0.004	—
<i>Sous-analyses de comparaison des tâches</i>				
Pour les patients à SOA = 48 ms	33.63	1, 19	0.000	1.09
Pour les patients à SOA = 72 ms	13.00	1, 19	0.002	0.87
Pour les patients à SOA = 96 ms	14.16	1, 19	0.001	0.81

TABLERAU 2 : Tableaur récapitulatif des résultats significatifs pour la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie », la tâche de jugement d'ordre temporel et la comparaison entre les deux tâches. Avec : F = calcul des ratio; Df = degrés de liberté; p = seuil de significativité.

4. AX-CPT

Bien que les patients ont fait plus d'erreurs que les témoins (8.7 % versus 7.1 % selon les conditions), la différence n'était pas significative ($F < 1$).

5. ANALYSES DE CORRÉLATION

Nous avons corrélé chez les patients le taux de réponses « simultanété » dans la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie » ou le taux d'erreurs dans la tâche de jugement d'ordre temporel, avec les symptômes cliniques à l'aide de l'évaluation par la PANSS.

Il n'y avait aucune corrélation significative avec les symptômes cliniques. Les performances n'étaient pas corrélées à la dose de neuroleptiques (en référence à la dose équivalente en chlorpromazine).

C. DISCUSSION

1. RÉCAPITULATIF DES RÉSULTATS PRINCIPAUX

Dans cette présente étude, nous avons reproduit les résultats de la tâche de discrimination « simultanéité » / « asynchronie » habituellement retrouvés dans la littérature. Comparativement aux témoins, les patients atteints de schizophrénie avaient besoin d'une asynchronie plus grande d'environ 15 ms pour la détecter. La réplication des résultats typiques nous a permis de comparer ces résultats avec ceux observés dans une tâche de jugement d'ordre temporel. Nous avons observé une grande altération de la performance chez les patients dans cette tâche de jugement d'ordre, notamment pour les plus grandes asynchronies de 72 et 96 ms.

Chez les patients atteints de schizophrénie, le taux d'erreurs dans la tâche de jugement d'ordre temporel était plus important que celui prévu à partir de leurs performances dans la tâche de discrimination « simultanéité » / « asynchronie ». Cela signifie que pour ces grandes asynchronies, dans environ 15% des essais, les patients étaient incapables de dire de quel côté le second rectangle avait été présenté, même s'ils étaient en mesure de détecter une asynchronie consciemment. Nous avons observé le même phénomène chez seulement 5% des témoins. Il est à noter que ces résultats ont été observés en dehors du fait que nous avons diminué les risques de voir une différence entre les performances dans les deux tâches apparaître, en sélectionnant la dernière partie de la tâche de discrimination « simultanéité » / « asynchronie » contenant le plus de mauvaises réponses.

Ces résultats, concordant avec l'hypothèse initiale, sont une première démonstration directe que définir un ordre temporel constitue une difficulté particulière chez les patients atteints de schizophrénie.

Le fait que nous ayons retrouvé les résultats habituels des patients atteints de schizophrénie concernant la tâche de discrimination « simultanéité » / « asynchronie » montre que les difficultés retrouvées dans la tâche de jugement d'ordre sont observées dans un groupe standard de patients stabilisés.

2. ÉLIMINATION DES PRINCIPAUX FACTEURS POTENTIELS DE CONFUSION

Nos résultats nous ont permis d'éliminer un certain nombre de facteurs de confusion possibles. D'abord, la tâche de jugement d'ordre temporel précédait la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie », afin que les patients n'aient pas à changer de modalité de réponse lors de l'exécution de la tâche de jugement d'ordre.

Nous avons également vérifié que la détérioration de la performance dans la tâche de jugement temporel ne soit pas due à un entraînement insuffisant. La performance était parfaitement stable dans le temps pour la tâche de jugement d'ordre.

Par ailleurs, il est à remarquer que les patients ont des difficultés à signaler le côté du deuxième stimulus aux SOA de 72 et 96 ms, c'est-à-dire aux SOA larges, pour lesquels le jugement d'ordre est relativement simple, comme on peut le voir à partir du très faible taux d'erreurs chez les contrôles.

Il est à noter également que le coût de la tâche de jugement d'ordre temporel, comparé à celui de la tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie », est plus bas à des asynchronies de 72 ou de 96 ms qu'à des asynchronies de 48 ms. Lors de ces SOA plus élevés, les volontaires sains ont des performances similaires dans les deux tâches (jugement d'ordre et détection d'asynchronie). Ces résultats ne sont donc pas liés à la difficulté de la tâche. Cela signifie que les résultats altérés des patients ne peuvent pas être interprétés comme une amplification des difficultés habituellement rencontrées chez des témoins.

Au contraire, cela suggère une difficulté sélective à juger l'ordre des stimuli chez les patients atteints de schizophrénie, du fait qu'ils ne rencontrent pas de difficultés pour ces asynchronies larges dans la tâche de discrimination de l'asynchronie et que les stimuli étaient identiques dans les deux tâches.

De plus, les résultats ne sont probablement pas influencés par un déficit généralisé ou non spécifique, attentionnel ou motivationnel par exemple, ou un ralentissement psychomoteur. Un tel effet non spécifique aurait dû donner lieu à des déficiences semblables dans les deux tâches, ce qui n'était pas le cas. Des difficultés basiques dans les processus de traitement cérébral des stimuli, par exemple des troubles de perception visuelle ou attentionnels, engendreraient des erreurs ou difficultés similaires dans les deux tâches.

De même, des troubles globaux ou généraux de perception temporelle ne pourraient pas expliquer ces résultats/difficultés, les deux tâches nécessitant toutes deux des jugements temporels.

Les biais potentiels liés à des troubles de mémorisation sont également éliminés, ces processus cognitifs n'intervenant dans aucune des deux tâches.

Nous avons également éliminé un facteur potentiel de confusion lié au système de perception visuelle. Dans notre procédure, la luminance des stimuli augmente progressivement, dans le but d'éviter l'activation de la voie magnocellulaire, comme dans les expériences précédentes de Giersch et Lalanne (64, 101).

Il existe en effet deux grands systèmes visuels dissociés, le système magnocellulaire et le système parvocellulaire, aux propriétés spatio-temporelles différentes, qui relaient les informations de la rétine au cortex visuel primaire (162). La voie magnocellulaire transporte une information de faible résolution spatiale, c'est-à-dire principalement les fréquences spatiales basses. Elle code pour les informations de grande taille et brèves et répond donc à l'augmentation brutale de la luminance. Elle possède une bonne résolution temporelle, codant pour le mouvement, et ne transporte pas d'information chromatique, à l'inverse de la voie parvocellulaire.

Une première hypothèse faite dans la schizophrénie avait été celle d'une hyperactivité du système magnocellulaire (13, 23). Cette hyperactivité aurait expliqué la sensibilité anormale des patients à des informations qui apparaissent brutalement dans leur champ visuel (informations codées par le système magnocellulaire).

Cette sensibilité serait elle-même responsable de la distractibilité des patients. Cependant, plusieurs études ont suggéré l'existence d'un déficit plutôt qu'un fonctionnement excessif du système magnocellulaire (65, 112).

Certains travaux des Dr Giersch et Lalanne pourraient être compatibles avec une hyperactivité précoce du magnocellulaire : les résultats retrouvés chez les patients atteints de schizophrénie montrent une dissociation claire et reproductible pour les phénomènes observés à des délais très courts (8 à 17 ms), par rapport aux phénomènes observés pour des délais supérieurs à 30 ms. L'hyperactivation du magnocellulaire pourrait expliquer, dans ces études, que les patients restent bloqués sur le premier stimulus lors des asynchronies très courtes (8 à 17 ms), et ne peuvent pas passer au deuxième, comme si leur attention avait été captée (à leur insu) par le premier stimulus.

L'augmentation progressive de la luminance permet donc d'éliminer ce facteur.

3. CONCERNANT LES RÉSULTATS DES ANALYSES DE CORRÉLATION

Bien qu'un effet des antipsychotiques ne puisse être strictement éliminé, nous n'avons pas retrouvé de corrélations entre les résultats des patients et la dose de traitement en équivalent de chlorpromazine.

Il a été montré que la dopamine intervenait dans des mécanismes temporels, principalement au niveau de la perception d'une durée (31, 118), ce qui diffère des mécanismes impliqués ici : juger l'ordre temporel ne nécessite pas d'estimer des intervalles de temps.

De plus, le fait que ces difficultés soient observées dans les conditions les plus faciles (SOA les plus larges), et uniquement dans la tâche de jugement d'ordre temporel, est difficilement explicable par un effet de dopamine.

4. HYPOTHÈSES ENVISAGÉES

Nos résultats suggèrent donc que les patients rencontrent une difficulté sélective qui a à voir avec le fait de juger, non seulement la présence d'une asynchronie, mais également l'ordre d'apparition des stimuli.

Cette dissociation entre la détection d'une asynchronie et le jugement d'un ordre dans le temps est un sujet faisant débat dans la littérature (57, 165), mais nos résultats sont clairement en faveur de l'hypothèse que les jugements d'ordre temporel nécessitent des mécanismes supplémentaires par rapport à la détection d'une asynchronie. Les résultats sont également cohérents avec notre hypothèse que les patients ont des difficultés à suivre les événements.

Les recherches précédentes de Lalanne et Giersch (99, 100) étaient indirectes et concernaient des très courtes asynchronies, inférieures à 20 ms. Ces résultats suggèrent que les difficultés des patients s'étendent également lors des asynchronies plus importantes et à des jugements explicites. Il est néanmoins impossible de certifier la relation entre les difficultés rencontrées dans cette étude par les patients et celles retrouvées lors de l'étude précédente de Giersch et Lalanne, du fait que la plus petite asynchronie ici était supérieure à 20 ms.

Les difficultés des patients à organiser les événements dans le temps peuvent avoir un impact important dans leur vie quotidienne. Les délais d'asynchronie entre 50 et 100 ms jouent un rôle important dans de nombreuses fonctions cognitives.

Par exemple, il existe une relation étroite entre l'ordre temporel et le discours (153). Des difficultés à ordonner les informations peuvent affecter les capacités des patients à interagir verbalement avec autrui. La tâche de jugement d'ordre temporel a été mise en relation, dans des études, avec la discrimination de phonèmes (14), et quelques études suggèrent une difficulté à discriminer des phonèmes chez des patients atteints de schizophrénie (27, 90).

Chez les patients atteints de schizophrénie, ces difficultés ont été mises en relation avec des anomalies structurelles dans le *planum temporale* gauche, situé sur la face supérieure du gyrus temporal supérieur gauche, à l'intérieur de la scissure de Sylvius (178). Il a été suggéré que cette région interviendrait dans les mécanismes de jugement d'ordre temporel (172).

Les relations entre le langage et la perception temporelle de l'ordre des événements nécessiteraient d'avantage d'investigations chez les patients atteints de schizophrénie, pour une meilleure compréhension des mécanismes impliqués, plus précisément en s'intéressant au domaine de la perception auditive.

Pour revenir au domaine de la perception visuelle, les difficultés à ordonner les événements dans le temps peuvent avoir des conséquences pour les patients à s'investir dans les activités de la vie quotidienne, à exprimer ou à percevoir les émotions. L'expression et la détection des émotions sont des processus hautement dynamiques, dans le sens que le changement subtil des émotions dans le temps pourrait aider les sujets à les comprendre. Cela signifie qu'une difficulté à ordonner les événements dans le temps peut influencer autant l'expression que la perception de ces émotions (9, 58, 72, 88), ce qui pourrait expliquer en partie les difficultés rencontrées par les patients dans les interactions sociales.

Nous pouvons également nous questionner sur les conséquences, générées par les difficultés de juger l'ordre temporel, au niveau de la perception de la durée, dans la mesure où la perception d'une durée nécessite de distinguer le début comme la fin d'un événement.

De même, une désorganisation dans le temps pourrait exacerber une désorganisation dans l'espace, hypothèse étudiée chez les patients atteints de schizophrénie dans plusieurs études (146, 160). Cette désorganisation pourrait également affecter les capacités des patients à structurer les événements à un niveau conscient. Cette hypothèse suggère une distorsion plus importante de la perception de leur environnement, qui pourrait conduire les patients à une perte de contact avec le monde extérieur.

5. LIMITES DE L'ÉTUDE

Nous pouvons relever quelques limites présentes dans notre étude.

Le nombre de sujets inclus dans notre étude est relativement faible et ne permet pas, de façon isolé, une généralisation de nos résultats. Les vingt patients inclus ne constituent pas une population représentative de patients atteints de schizophrénie, du fait de leur faible nombre.

Un nombre de sujets inclus plus important permettrait d'augmenter la puissance de l'étude. De même, augmenter le nombre de patients permettrait de pouvoir confirmer ou infirmer l'absence de corrélation avec la symptomatologie clinique, et donc d'affiner les analyses de corrélation.

Néanmoins, notre étude confirme les résultats obtenus dans les études précédentes au niveau de la tâche de discrimination « simultanéité » / « asynchronie », ce qui nous permet d'être plus affirmatifs sur la validité de nos résultats.

De même, les effets d'une médication constituent une autre limite de notre étude. Un traitement par benzodiazépines a été un facteur d'exclusion, compte tenu des effets délétères rapportés par Giersch et Vidailhet, sur le traitement des informations visuelles (63). Comme nous l'avons souligné précédemment, nous ne pouvons pas affirmer l'absence de conséquences des traitements psychotropes sur les résultats des patients.

6. DANS LE PROLONGEMENT DE L'ÉTUDE COMPORTEMENTALE : UNE ÉTUDE EXPLORATOIRE ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE

Pour explorer d'avantage la discrimination des événements dans le temps chez les patients atteints de schizophrénie, nous avons effectué des analyses électrophysiologiques. Actuellement, les résultats sont en cours d'exploitation. Cette étude préliminaire entre dans le cadre de l'étude CAUSA-MAP « *CAnnabis Use And MAgnocellular Processing* » portant sur les facteurs augmentant le risque de schizophrénie, étude coordonnée par le Dr Vincent LAPRÉVOTE. En effet, de nombreuses études suggèrent que l'utilisation de cannabis est un facteur de risque de schizophrénie (122, 145), principalement lorsque la consommation a débuté à un jeune âge (25).

En l'absence de données comportementales sur la tâche de jugement d'ordre avant la réalisation de notre travail, nous avons voulu privilégier l'exploration des bases neurobiologiques de la tâche de discrimination « simultanéité » / « asynchronie ». En outre, les données retrouvant des anomalies sur des délais très courts nous ont fait privilégier l'approche EEG, dont la résolution temporelle est plus importante que l'IRM fonctionnelle. En l'absence de données dans la littérature, cette étude électrophysiologique est clairement exploratoire.

Nos résultats préliminaires (description visuelle) évoqués ci-dessous concernent neuf patients. Les autres patients ont été exclus du fait d'un signal EEG inexploitable (signal comportant plus de 50 % d'artéfacts, absence de potentiels évoqués probablement due à des impédances non contrôlées au niveau du scalp à l'acquisition). Neuf témoins ont été retenus afin de pouvoir comparer les résultats. De nouveaux sujets ont été inclus par la suite pour augmenter la puissance de l'étude, les analyses sont en cours.

L'enregistrement électrophysiologique a été réalisé à l'aide d'un dispositif de 64 électrodes actives AgCl (Biosemi) montées sur un bouchon élastique et disposées en localisation standard (Figure 8). Des électrodes ont été placées au niveau des lobes des oreilles comme références et le signal a été échantillonné à une fréquence de 2048 Hz (passe-bande analogique de 0.01 à 500 Hz). Pour contrôler les artéfacts oculaires, des potentiels électrooculographiques verticaux et horizontaux ont été enregistrés de façon bipolaire.

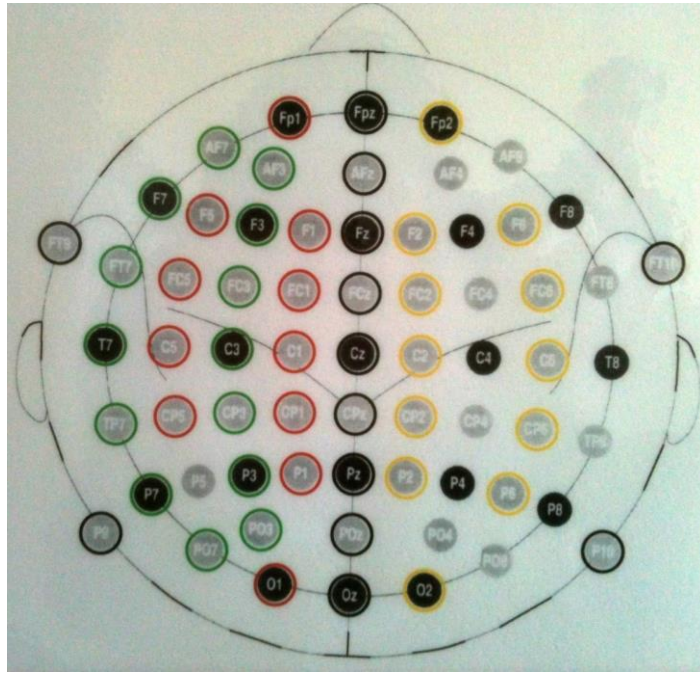


FIGURE 8 : Positionnement des 64 électrodes sur le scalp.

Les marqueurs comportementaux, à savoir le moment d'apparition du premier et du deuxième stimulus, le côté d'apparition du premier stimulus, le moment et le côté de la réponse du sujet (réponse « simultanée » ou non), le SOA, ont été enregistrés simultanément au signal EEG sur un fichier annexe via un programme créé à partir du logiciel MATLAB®.

Le signal EEG a été enregistré en continu lors de la tâche de discrimination « simultanée » / « asynchrone », et, grâce aux marqueurs, l'analyse des réponses des sujets a pu être faite en fonction de ces conditions via le logiciel ANALYSER® 2.0 (Brainvision systems, 2008). Après avoir référencé les électrodes du scalp par rapport aux électrodes bipolaires au niveau des lobes des oreilles, puis un montage bipolaire pour les mouvements oculaires, nous avons introduit les marqueurs sur le signal électroencéphalographique. Nous avons effectué un filtrage du signal : filtre coupe-bande à 50 Hz (afin d'éviter au maximum le bruit électromagnétique environnemental), filtre passe-bas à 30 Hz et un filtre passe haut à 0.8 Hz (12dB/oct).

Une Analyse en Composante Indépendante (ICA) a été réalisée pour éliminer les clignements oculaires et les artéfacts du rythme cardiaque. Une segmentation a été faite sur le signal EEG en fonction du SOA, puis une sous-segmentation en fonction du côté d'apparition du premier stimulus puis du côté de la réponse du sujet. L'époque a commencé 200 ms avant la présentation du stimulus et a terminé 1000 ms plus tard. Une rejection manuelle des segments contenant des artéfacts, des amplitudes aberrantes du signal EEG (supérieurs à $\pm 100 \mu\text{V}$, gradient maximum autorisé $150 \mu\text{V/ms}$) et des époques avec une activité musculaire excessive a été réalisée. Finalement, une correction de la ligne de base a été appliquée sur les segments pour retirer les composantes constantes du signal. Les composantes des PEV ont été déterminées visuellement pour chaque participant, après avoir fait la moyenne de tous les segments, puis nous avons effectué un grand moyennage pour chaque groupe (patients et témoins).

Pour tester la significativité des différences observées entre les conditions testées, nous avons utilisé un t-test paramétrique en comparant les distributions de points à travers les moyennes des sujets à chaque pas de temps (environ 0.5 ms). Pour éviter les problèmes de comparaison multiple, nous avons utilisé un seuil de significativité restrictif à $p = 0.001$. Les différences ne s'étendant pas à plus de 10 ms ont été considérées comme non physiologiques et ont été négligées dans l'interprétation des résultats.

Nos résultats retrouvent que le traitement précoce de l'information visuelle temporelle, lors d'une tâche de discrimination « simultanété » / « asynchronie », est similaire chez les patients et les contrôles. Ces données sont cohérentes avec le fait que les patients détectent les asynchronies. Un décalage temporel du signal est retrouvé avec l'augmentation de la durée des asynchronies, c'est-à-dire que plus le SOA est important, plus les ondes recherchées apparaissent tardivement (délais d'ordre de millisecondes) sur les tracés. Ce décalage apparaît nettement chez les patients (Figure 9) comme chez les témoins (Figure 10), des électrodes pariétales aux frontales. Cela suggère que le signal est traité avec la même précision temporelle chez tous les sujets, quel que soit le niveau d'asynchronie. Ces résultats sont cohérents avec les données comportementales qui démontrent que les patients distinguent les événements même séparés de 8 ms (99, 100).

Nos résultats retrouvent des latences plus tardives pour les composantes évoquées précoces: une onde P1 se situe ici vers 150-200 ms (au niveau occipital), alors que sa latence classique retrouvée dans la littérature la place à 110 ms. De même, une onde N1, habituellement retrouvée vers 170 ms, est visualisée ici vers 250 ms (155) (Figures 9 et 10). Nous pouvons interpréter cette différence par le type de tâche, qui fait apparaître deux stimuli de façon consécutive, et par le fait que l'apparition des stimuli soit progressive sur 82 ms.

Une deuxième onde négative N2 (comparable à une N270 dans la littérature), apparaissant avec l'augmentation de l'asynchronie chez les patients comme chez les témoins, peut être interprétée comme une onde de discrimination (à un niveau implicite) de l'apparition du deuxième stimulus, mais ceci reste à être clarifié (Figures 9 et 10).

Nous retrouvons également visuellement une onde positive vers 400 ms dans les deux groupes, que nous interprétons comme étant une P300 décalée, témoin de la détection consciente des stimuli visuels (Figures 9 et 10).

Nous avons comparé statistiquement les potentiels évoqués en fonction des SOA dans chacun des deux groupes, afin de vérifier l'hypothèse que cette onde (P300) a une amplitude plus élevée à 96 ms d'asynchronie chez les témoins (par rapport aux plus faibles asynchronies), et que cette différence serait moins évidente chez les patients (hypothèse suggérée par les résultats comportementaux). L'amplitude de la P300 augmente avec le SOA dans les deux groupes, mais pour le moment nous ne pouvons évoquer de différence significative.

Des différences significatives sont retrouvées chez les patients comme chez les témoins au niveau de plusieurs électrodes, centrales et pariéto-centrales majoritairement, entre 0 ms ou 24 ms et 96 ms (exemple Figure 11) aux alentours de 250 ms, ce qui correspond à l'onde N2 évoquée précédemment. Mais ces résultats sont encore préliminaires, et doivent être précisés.

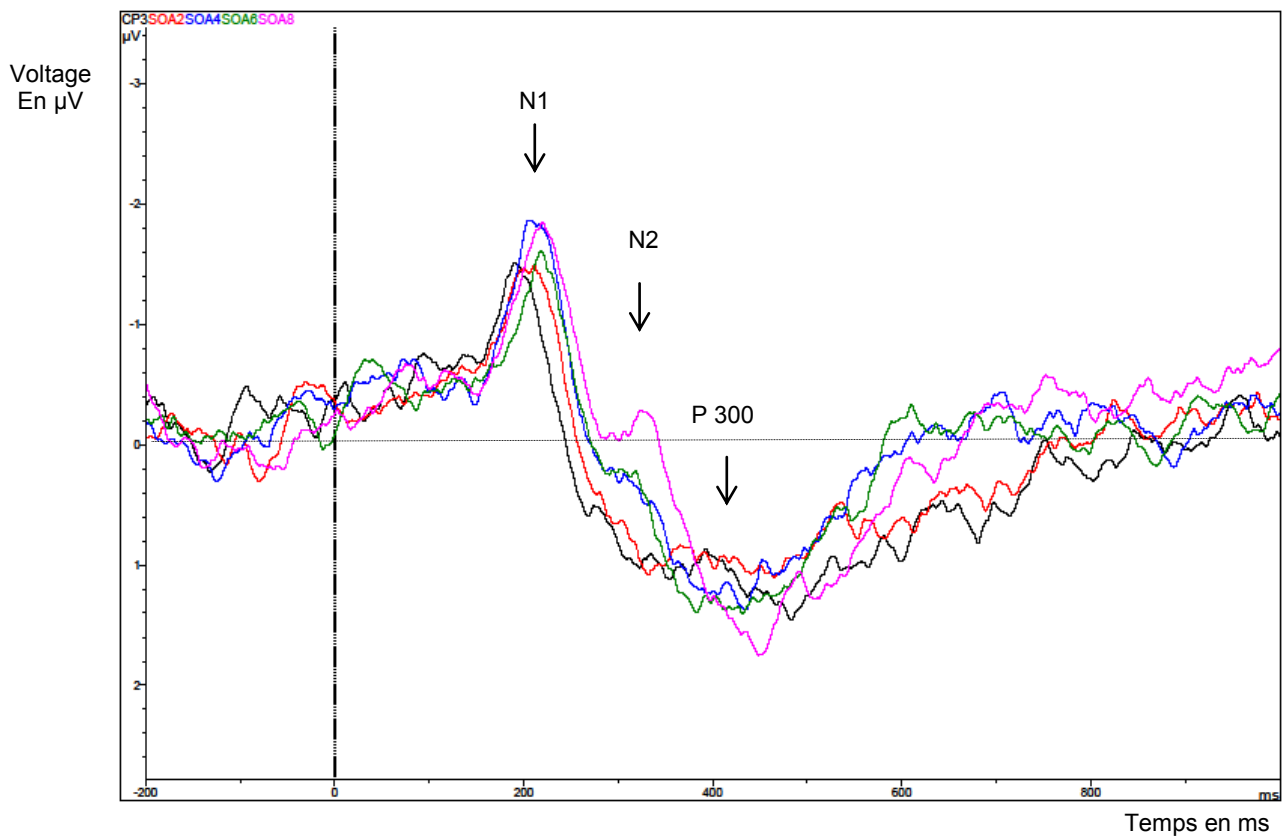


FIGURE 9 : Comparaison des potentiels évoqués visuels chez les patients à tous les SOA, au niveau pariéto-central gauche (électrode CP3), après un grand moyennage des signaux, de 200 ms avant à 1000 ms après l'apparition du premier stimulus, représenté par la barre verticale à $t = 0$ ms.

Légende des couleurs :

- Le signal en noir est le PEV moyen obtenu à parfaite synchronie (SOA 0) ;
- en rouge celui à SOA 2 (24 ms) ;
- en bleu à SOA 4 (48 ms) ;
- en vert à SOA 6 (72 ms) ;
- et en rose le PEV moyen des patients obtenu à SOA 8 (96 ms).

On voit bien une première onde négative N1 vers 200 ms, une onde positive vers 400 ms (P 300 décalée), ainsi que le décalage du signal avec l'asynchronie. On retrouve une deuxième onde négative N2 vers 320 -350 ms ($n = 9$).

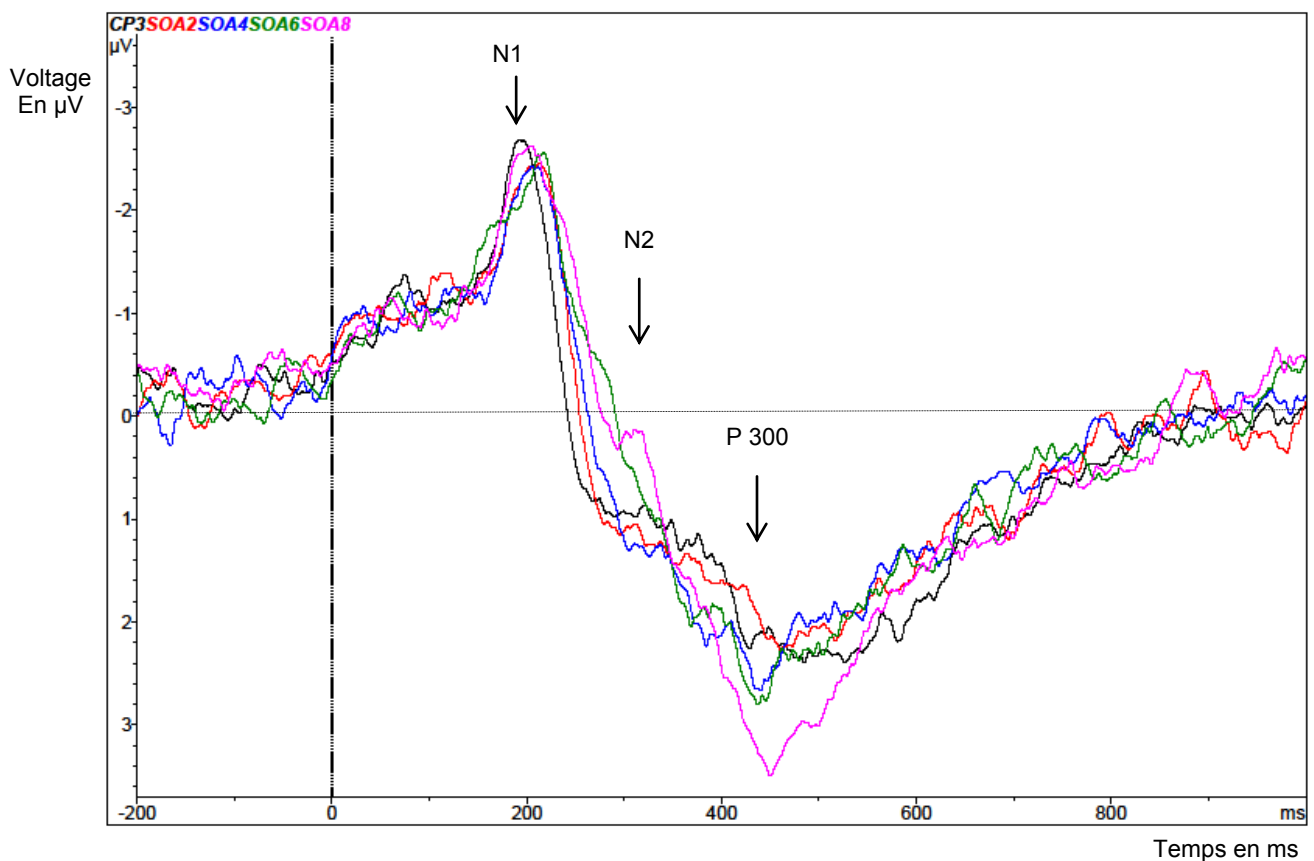


FIGURE 10 : Comparaison des potentiels évoqués visuels chez les témoins à tous les SOA, au niveau pariéto-central gauche (électrode CP3), après un grand moyennage des signaux, de 200 ms avant à 1000 ms après l'apparition du premier stimulus, représenté par la barre verticale à $t = 0$ ms.

Légende des couleurs :

- Le signal en noir est le PEV moyen obtenu à parfaite synchronie (SOA 0) ;
- en rouge celui à SOA 2 (24 ms) ;
- en bleu à SOA 4 (48 ms) ;
- en vert à SOA 6 (72 ms) ;
- et en rose le PEV moyen des patients obtenu à SOA 8 (96 ms).

On voit bien une première onde négative N1 vers 200 ms, une onde positive vers 400 ms (P 300 décalée), ainsi que le décalage du signal avec l'asynchronie. On remarque une deuxième onde négative N2 lors des plus grandes asynchronies vers 320 ms ($n = 9$).

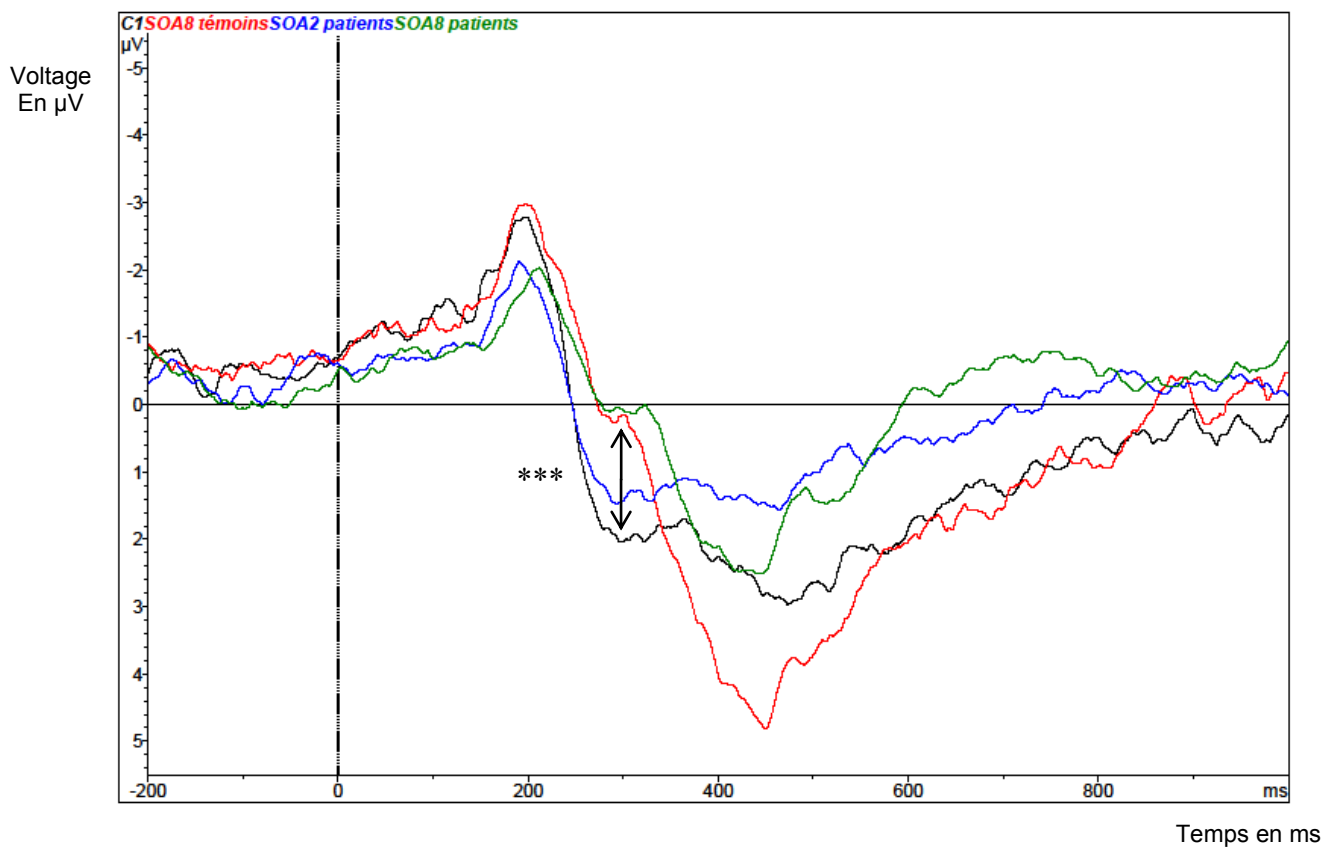


FIGURE 11: Comparaison des signaux évoqués obtenu chez les témoins et les patients pour des asynchronies à 24 ms et à 96 ms, au niveau de l'électrode C1 (zone centrale gauche du scalp).

Légende des couleurs :

- Le signal noir correspond aux PEV chez les témoins à SOA 2 (24 ms) ;
- Le signal rouge correspond aux PEV chez les témoins à SOA 8 (96 ms) ;
- Le signal bleu correspond aux PEV chez les patients à SOA 2 (24 ms) ;
- Le signal vert correspond aux PEV chez les patients à SOA 8 (96 ms).

Ce qui ressort significatif dans les analyses est la différence entre les 2 courbes (noire et rouge) chez les témoins entre 298 et 310 ms pour cette électrode (***) $p < 0.001$; $n = 9$).

D. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Nos résultats comportementaux confortent l'hypothèse que les jugements d'ordre temporel nécessitent des mécanismes supplémentaires par rapport à la détection d'une asynchronie. Les résultats confirment que les patients ont des difficultés à suivre les événements dans le temps même à des asynchronies importantes. Les difficultés des patients à suivre les événements dans le temps peuvent affecter leur perception de l'environnement et leur implication dans les actions et interactions de la vie quotidienne.

Concernant l'étude électrophysiologique, qui est une étude exploratoire, nos résultats préliminaires nous montrent quelques indices sur la dynamique de traitement de l'asynchronie visuelle. Cependant, nous avons besoin de poursuivre ces analyses, et de recruter un groupe plus large de patients afin de confirmer ces résultats.

Nos analyses électrophysiologiques portent ici sur la tâche de discrimination « simultanéité » / « asynchronie », et nous ne pouvons à l'heure actuelle faire de corrélations avec la tâche de jugement d'ordre qu'à travers l'aspect comportemental. Nous envisageons de mener des analyses électrophysiologiques sur la tâche de jugement d'ordre chez les mêmes groupes de patients et de témoins afin de pouvoir comparer ces deux tâches et de poursuivre l'exploration neuroanatomique des mécanismes impliqués. Pour ce faire, nous pourrions également appliquer des algorithmes de localisation de sources (sLORETA) pour ainsi déterminer avec plus de précisions les structures anatomiques impliquées dans ces tâches.

La question de la corrélation avec les difficultés de perception de l'ordre temporel chez les patients reste donc encore ouverte. Pour y répondre il faut aussi comparer les groupes (témoins versus patients) entre eux, puis rechercher des interactions SOA/ groupes. Si l'on corrèle avec les résultats des études comportementales, nous nous attendons à retrouver une augmentation d'amplitude de la P 300 plus prononcée chez les témoins par rapport aux patients à mesure que l'asynchronie augmente.

Pour vérifier nos hypothèses, nous devons poursuivre également les analyses en divisant le signal total en fonction du côté du premier stimulus et du côté de la réponse du sujet. Ainsi, nous pourrions également analyser l'effet Simon au niveau électrophysiologique.

Nous pourrions également conduire par la suite des analyses sur les phénomènes d'oscillations (dynamique cérébrale), comme le suggèrent de récentes études. En effet, en plus des potentiels évoqués, l'électrophysiologie apporte d'autres informations sur la dynamique de traitement de l'information, notamment par l'analyse de l'activité oscillatoire des régions perceptives (rythme alpha) en utilisant des algorithmes de transformée de Fourier ou en ondelettes.

Enfin, l'étude CAUSA MAP permettra d'approfondir nos connaissances sur les facteurs augmentant le risque de schizophrénie, en évaluant le traitement magnocellulaire (des informations visuelles) chez les fumeurs chroniques de cannabis, et de comparer ces résultats avec ceux des patients atteints de schizophrénie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Akkal D., Escola L., Bioulac B., and Burbaud P. (2004). Time predictability modulates pre-supplementary motor area neuronal activity. *Neuroreport*, 15(8) :1283-1286.
2. Allman M.J., Meck W.H. (2012). Pathophysiological distortions in time perception and timed performance. *Brain* 135, 656–677.
3. American Psychiatric Association. (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV, 4th ed. *Washington (DC): American Psychiatric Association*, 886 pp.
4. American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR®. *American Psychiatric Pub.*
5. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, (DSM-5®). *American Psychiatric Pub.*
6. Andreasen N.C., & Olsen S. (1982). Negative vs positive schizophrenia: definition and validation. *Archives of General Psychiatry*, 39(7), 789-794.
7. Andreasen N.C. (1984). Scale for the assessment of positive symptoms. *Iowa City: University of Iowa*.
8. Andreasen N.C. (1999). A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Archives of General Psychiatry*, 56(9), 781-787.
9. Archer J., Hay D.C., Young A.W. (1994). Movement, face processing and schizophrenia: evidence of a differential deficit in expression analysis. *Br. J. Clin. Psychol.* 33, 517–528.
10. Aristote E. (IVème s. av. J.C.). *La Physique*. Traduction en Français en 1998 par A. Stevens Bibliothèque des textes Philosophiques, Paris: Editions J Vrin.
11. Artieda J., Pastor M.A., Lacruz F. & Obsedo J.A. (1992). Temporal discrimination is abnormal in Parkinson's disease. *Brain* 115:199-210.
12. Bach M. (1996). The 'Freiburg Visual Acuity Test' – Automatic measurement of visual acuity. *Optom. Vis. Sci.* 73, 49-53.
13. Bedwell J.S., Brown J.M., Miller S. (2003). The magnocellular visual system and schizophrenia. What can the color red tell us? *Schizophr. Res.*, 63, 273-284.

14. Ben-Artzi E., Fostick L., Babkoff H. (2005). Deficits in temporal-order judgments in dyslexia: evidence from diotic stimuli differing spectrally and from dichotic stimuli differing only by perceived location. *Neuropsychologia* 43, 714–723.
15. Bergson H. (1889). *Essai sur les données immédiates de la conscience*, thèse pour le doctorat présentée à la Faculté des lettres de Paris, Paris, F. Alcan.
16. Bergson, H. (1908). *L'évolution créatrice*. , Paris, F. Alcan.
17. Bilder R.M., Goldman R.S., Robinson D., Reiter G., Bell L., Bates J. A., ... & Lieberman J.A. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Neuropsychology*, 15(4).
18. Bleuler E. (1911). Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. *Handbuch der psychiatrie*.
19. Boydell J., Van Os J., McKenzie K., & Murray R. M. (2004). The association of inequality with the incidence of schizophrenia. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 39(8), 597-599.
20. Braff D.L., & Geyer M.A. (1990). Sensorimotor gating and schizophrenia: human and animal model studies. *Archives of general psychiatry*, 47(2), 181-188.
21. Brainard D.H. (1997). The Psychophysics Toolbox. *Spat. Vis.* 10, 433–436.
22. Buhusi C.V., & Meck W. H. (2005). What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nature Reviews Neuroscience*, 6 (10), 755-765.
23. Butler PD, Schechter L, Zemon V, Schwartz SG, Greenstein VC , Gordon J, Scroeder CE, Javitt DC (2001). Dysfunction of early-stage visual processing in schizophrenia, *Am J Psychiatry* , 158(7), 1126-1133.
24. Carlsson A., & Lindqvist M. (1963). Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 20, 140-144.
25. Casadio P., Fernandes C., Murray R. M., & Di Forti M. (2011). Cannabis use in young people: the risk for schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(8), 1779-1787.
26. Church R.M., & Broadbent H.A. (1990). Alternative representations of time, number, and rate. *Cognition*, 37(1), 55-81.

27. Cienfuegos A., March L., Shelley A.M., Javitt D.C. (1999). Impaired categorical perception of synthetic speech sounds in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 45, 82–88.
28. Cohen J.D., Barch D.M., Carter C., Servan-Schreiber D. (1999). Context-processing deficits in schizophrenia: converging evidence from three theoretically motivated cognitive tasks. *J. Abnorm. Psychol.* 108, 120–133.
29. Coull J.T., Vidal F., Nazarian B., & Macar F. (2004). Functional anatomy of the attentional modulation of time estimation. *Science*, 303(5663), 1506-1508.
30. Coull J.T. (2004). fMRI studies of temporal attention : allocating attention within, or towards, time. *Brain Res Cogn Brain Res*, 21(2) :216_226. 55, 56, 85, 90, 91, 96
31. Coull J.T., Hwang H.J., Leyton M., Dagher A. (2012). Dopamine precursor depletion impairs timing in healthy volunteers by attenuating activity in putamen and supplementary motor area. *J. Neurosci.* 32, 16704–16715.
32. Cuesta M.J., & Peralta V. (1995). Psychopathological dimensions in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 21(3), 473-482.
33. Dainton B. (2010) “Temporal consciousness.” In *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*, ed. Zalta E.D.
34. Davalos D.B., Kisley M.A., and Freedman R. (2005). Behavioral and electrophysiological indices of temporal processing dysfunction in schizophrenia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 17, 517–525.
35. Davis K. L., & Kahn R. S. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *The American journal of psychiatry*, 148(11), 1474.
36. De Boer-Schellekens L., Stekelenburg J.J., Maes J.P., Van Gool A.R., & Vroomen J. (2014). Sound improves diminished visual temporal sensitivity in schizophrenia. *Acta psychologica*, 147, 136-142.
37. Delevoye-Turrell Y., Giersch A., Danion J.M. (2002). A deficit in the adjustment of grip force responses in schizophrenia. *Neuroreport*, 27, 1537-1539.
38. Delevoye-Turrell Y., Giersch A., Danion J.M. (2003). Abnormal sequencing of motor actions in patients with schizophrenia: evidence from grip force adjustments during object manipulation. *Am J Psychiatry*, 160, 134-141.
39. Delevoye-Turrell Y., Thomas P., Giersch A. (2006). Attention for movement production: abnormal profiles in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 84, 430-432.

40. Dickinson D., Ramsey M.E., Gold J.M. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 64, 532–542.
41. Dolan R.J., Fletcher P.C, McKenna P., Friston K.J., & Frith C.D. (1999). Abnormal neural integration related to cognition in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplements*, 395, 58-67.
42. Edwards C.J., Adler T.B. & Rose G.J. (2002). Auditory midbrain neurons that count. *Nature Neurosci*, 5, 934-936.
43. Elvevåg B., Weinberger D.R., Suter J.C., Goldberg T.E. (2000). Continuous performance test and schizophrenia: a test of stimulus-response compatibility, working memory, response readiness, or none of the above? *Am J Psychiatry*, 157, 772-779.
44. Elvevåg B., Mc Cormack T., Gilbert A., Brown G.D., Weinberger D.R., & Goldberg T.E. (2003). Duration judgements in patients with schizophrenia. *Psychological medicine*, 33(07), 1249-1261.
45. Elvevåg B., Brown G.D., Mc Cormack T., Vousden J.I., and Goldberg T.E. (2004). Identification of one duration line length and letter position: an experimental approach of timing and working memory deficits in schizophrenia. *J. Abnorm.Psychol.* 113, 509–521.
46. Ey H. (1968). *La conscience* (Vol. 16). Presses universitaires de France.
47. Farrer C., & Franck N. (2007). Self-monitoring in schizophrenia. *Current Psychiatry Reviews*, 3(4), 243-251.
48. Foucher J.R., Lacambre M., Pham B.T., Giersch A., Elliott M.A. (2007). Poorer time resolution in schizophrenia : longer windows of simultaneity for visual, auditory and bimodal stimuli. *Schizophr Res*, 97, 118-127.
49. Franck N., Posada A., Pichon S., & Haggard P. (2005). Altered subjective time of events in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 193(5), 350-353.
50. François M. (1927). VI. Contribution à l'étude du sens du Temps. La température interne comme facteur de variation de l'appréciation subjective des durées. *L'année psychologique*, 28(1), 186-204.
51. Friedman N. P., & Miyake A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions: a latent-variable analysis. *Journal of experimental psychology: General*, 133(1), 101.

52. Friston K.J. & Frith, C.D. (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clinical Neuroscience*, 3(2), 89-97.
53. Friston K.J. (1998). The disconnection hypothesis. *Schizophrenia Research*, 30(2), 115-125.
54. Friston K.J. (1999). Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 395, 68-79.
55. Frith C.D., & Corcoran R. (1996). Exploring 'theory of mind' in people with schizophrenia. *Psychological medicine*, 26(03), 521-530.
56. Fuchs T. (2007). The temporal structure of intentionality and its disturbance in schizophrenia. *Psychopathology*; 40, 229–235.
57. García-Pérez M.A., & Alcalá-Quintana R. (2012). On the discrepant results in synchrony judgment and temporal-order judgment tasks: a quantitative model. *Psychonomic bulletin & review*, 19(5), 820-846.
58. Garrido-Vásquez P., Jessen S., Kotz S.A. (2013). Perception of emotion in psychiatric disorders: on the possible role of task, dynamics, and multimodality. *Soc. Neurosci.* 6, 515–536.
59. Gibbon J. (1977). Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. *Psychological review*, 84(3), 279.
60. Gibbon J., Church R.M., & Meck W.H. (1984). Scalar timing in memory. *Annals of the New York Academy of sciences*, 423(1), 52-77.
61. Gibbon J., Malapani C., Dale C.L., & Gallistel C. (1997). Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), 170-184.
62. Giersch A., Danion J.M., Boucart M., Roeser C., Abenheim K. (2002) Reduced or increased influence of non-pertinent information in patients with schizophrenia? *Acta Psychol (Amst)*, 111(2), 171-190.
63. Giersch A., & Vidailhet P. (2006). Dissociation between perceptual processing and priming in long-term lorazepam users. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9(06), 695-704.
64. Giersch A., Lalanne L., Corves C., Seubert J., Zhuanghua S., Foucher J., Elliott M.A. (2009). Extended visual simultaneity thresholds in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*, 35, 816-825.

65. Giersch A., Van Assche M., Wang W., Lalanne L. (2010). Anticipation mechanisms in temporal event-coding? In: Proceedings of the 26th Annual Meeting of the International Society for Psychophysics, *Padua*, 281-286.
66. Giersch, A., Lalanne, L., Van Assche, M., & Elliott, M. A. (2013). On disturbed time continuity in schizophrenia: an elementary impairment in visual perception?. *Frontiers in psychology*, 4, 281.
67. Goldberg T.E., & Weinberger D.R. (1994). Schizophrenia, training paradigms, and the Wisconsin Card Sorting Test redux. *Schizophrenia research*, 11(3), 291-296.
68. Gottesman, I. & Shields, J.(1982). Schizophrenia: The epigenetic puzzle. *Cambridge: Cambridge*.
69. Grace A.A. (1991). Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, 41(1), 1-24.
70. Haggard P., Martin F., Taylor-Clarke M., Jeannerod M., & Franck N. (2003). Awareness of action in schizophrenia. *Neuroreport*, 14(1), 1081-1085.
71. Halpain S., Girault J.A., & Greengard P. (1990). Activation of NMDA receptors induces dephosphorylation of DARPP-32 in rat striatal slices. *Nature*, 343(6256), 369-372.
72. Hamm J., Kohler C.G., Gur R.C., Verma R. (2011). Automated facial action coding system for dynamic analysis of facial expressions in neuropsychiatric disorders. *J. Neurosci. Methods* 200, 237–256.
73. Harrington D.L., Boyd L.A., Mayer A.R., Sheltraw D.M., Lee R.R., Huang M. and Rao S.M. (2004). Neural representation of interval encoding and decision making. *Brain Res Cogn Brain Res*, 21(2) :193_205. 55, 56
74. Harrington L., Siegert R., & McClure J. (2005). Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cognitive neuropsychiatry*, 10(4), 249-286.
75. Heidegger M. (1927). Être et temps. *Paris, Nrf-Gallimard*.
76. Henik A., & Salo R. (2004). Schizophrenia and the stroop effect. *Behavioral and cognitive neuroscience reviews*, 3(1), 42-59.
77. Hoagland H. (1933). The physiological control of judgments of duration: Evidence for a chemical clock. *The Journal of General Psychology*, 9(2), 267-287.

78. Hoffman R. E., & Dobscha S. K. (1989). Cortical pruning and the development of schizophrenia: a computer model. *Schizophrenia bulletin*, 15(3), 477.
79. Hommel B. (2011). The Simon effect as tool and heuristic, *Acta Psychol (Amst)* 136, 189-202.
80. Houk J.C. (1995). Information processing in modular circuits linking basal ganglia and cerebral cortex. In: Houk JC, Davis JL & Beiser DG, editors. Models of information processing in the basal ganglia. *Cambridge, MA: MIT Press*, 3-10.
81. Howes O. D., & Kapur S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophrenia bulletin*, 35(3), 549-562.
82. Huron C., & Danion J.M. (2002). Impairment of constructive memory in schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, 17(3), 127-133.
83. Husserl E. (1991). *On the phenomenology of the consciousness of internal time (1893–1917)* (Vol. 4). Springer Science & Business Media.
84. Ivry R.B. & Keele (1989). Timing functions of the cerebellum. *J Cogn Neurosci* 1, 136-152.
85. Jablensky A. (1986). Epidemiology of schizophrenia: a European perspective. *Schizophrenia bulletin*, 12(1), 52.
86. Jentsch J.D., Taylor J.R., Elsworth J.D., Redmond D.E., & Roth R.H. (1999). Altered frontal cortical dopaminergic transmission in monkeys after subchronic phencyclidine exposure: involvement in frontostriatal cognitive deficits. *Neuroscience*, 90(3), 823-832.
87. Jogems-Kosterman B.J.M., Zitman F.G., Van Hoof J.J.M., & Hulstijn W. (2001). Psychomotor slowing and planning deficits in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 48(2), 317-333.
88. Johnston P.J., Enticott P.G., Mayes A.K., Hoy K.E., Herring S.E., Fitzgerald P.B. (2010). Symptom correlates of static and dynamic facial affect processing in schizophrenia: evidence of a double dissociation? *Schizophr. Bull.* 36, 680–687.
89. Kant E. (1781). Critique de la raison pure, trad. A. Trémesaygues et B. Pacaud, Paris, puf, 4.
90. Kasai K., Yamada H., Kamio S., Nakagome K., Iwanami A., Fukuda M., Yumoto M., Itoh K., Koshida I., Abe O., Kato N. (2003). Neuromagnetic correlates of impaired automatic categorical perception of speech sounds in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 59, 159–172.

91. Kay S.R., Flszbein A., & Opfer L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 13(2), 261.
92. Kay S.R., Opler L.A., & Lindenmayer J.P. (1989). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. *The British Journal of Psychiatry*.
93. Keshavan M. S., Tandon R., Boutros N. N., & Nasrallah H. A. (2008). Schizophrenia, “just the facts”: What we know in 2008: Part 3: Neurobiology. *Schizophrenia research*, 106(2), 89-107.
94. Klein E. (1998). Le temps de la physique, *Dictionnaire de l'ignorance*, dir. Michel Cazenave, Albin Michel.
95. Knapp, M., Almond, S., & Percudani, M. (1999). *Costs of schizophrenia: a review* (pp. 407-482). John Wiley & Sons, Ltd.
96. Kowal S., O'Connell D.C., Sabin E.J. (1975). Development of temporal patterning and vocal hesitations in spontaneous narratives. *J Psycholinguistic Res*, 4, 195-207.
97. Kraepelin E. (1893). Ueber die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel.
98. Krystal J.H., Karper L.P., Seibyl J.P., Freeman G.K., Delaney R., Bremner J.D., ... & Charney D.S. (1994). Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Archives of general psychiatry*, 51(3), 199-214.
99. Lalanne L., Van Assche M., Giersch A. (2010). When predictive mechanisms go wrong: disordered visual synchrony thresholds in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 38, 506-513.
100. Lalanne L., Van Assche M., Wang W., Giersch A. (2012). Looking forward: An impaired ability in patients with schizophrenia? *Neuropsychologia* 50 (12), 2736-2744.
101. Lalanne L., Dufour A., Després O., and Giersch A. (2012). Attention and masking in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 71, 162–168.
102. Lancon C., Auquier P., Nayt G., & Reine G. (2000). Stability of the five-factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizophrenia Research*, 42(3), 231-239.
103. Lee K.H., Williams L.M., Breakspear M., & Gordon E. (2003). Synchronous gamma activity: a review and contribution to an integrative neuroscience model of schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 41(1), 57-78.

104. Lee K.H., Bhaker R.S., Mysore A., Parks R.W., Birkett P.B., & Woodruff P.W. (2009). Time perception and its neuropsychological correlates in patients with schizophrenia and in healthy volunteers. *Psychiatry research*, 166(2), 174-183.
105. Leriche L., Diaz J., & Sokoloff P. (2004). Dopamine and glutamate dysfunctions in schizophrenia: role of the dopamine D3 receptor. *Neurotoxicity research*, 6(1), 63-71.
106. Lewis P.A. (2002). Finding the timer. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(5), 195-196.
107. Lewis P.A. & Miall R.C. (2003) Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol*, 13, 205-255.
108. Li C.S.R. (2004). Do schizophrenia patients make more perseverative than non-perseverative errors on the Wisconsin Card Sorting Test? *A meta-analytic study. Psychiatry research*, 129(2), 179-190.
109. Ludewig K., Geyer M.A., & Vollenweider F.X. (2003). Deficits in prepulse inhibition and habituation in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Biological psychiatry*, 54(2), 121-128.
110. Mach E. (1860). La mécanique, exposé historique et critique de son développement, *ouvrage traduit de la quatrième édition allemande par Bertrand, Hermann, Paris, 1904, réimprimé par les Editions Jacques Gabay, Paris 1987.*
111. Malhotra A.K., Pinals D.A., Weingartner H., Sirocco K., Missar C.D., Pickar D., & Breier A. (1996). NMDA receptor function and human cognition: the effects of ketamine in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 14(5), 301-307.
112. Martinez A., Hillyard S.A., Dias E.C., Hagler D.J., Butler P.D., Guilfoyle D.N., Jalbrzikowski M., Silipo G., Javitt D.C. (2008). Magnocellular Pathway Impairment in Schizophrenia : Evidence from Functional Magnetic Resonance Imaging. *J Neurosci*, 28, 7492-7500.
113. Matell M.S., & Meck W.H. (2000). Neuropsychological mechanisms of interval timing behavior. *Bioessays*, 22(1), 94-103.
114. Matell M.S., Meck W.H. & Nicolelis M.A. (2003). Interval timing and the encoding of signals duration by ensembles of cortical and striatal neurons. *Behav Neurosci*, 117, 760-773.
115. Matell M.S., King G.R. & Meck W.H. (2004). Differential modulation of clock speed by the administration of intermittent versus continuous cocaine. *Behav Neurosci*, 118, 150-156.

116. McKay A.P., McKenna P.J., Bentham P., Mortimer A.M., Holbery A., & Hodges J.R. (1996). Semantic memory is impaired in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 39(11), 929-937.
117. Meck W.H. (1996). Neuropharmacology of timing and time perception. *Cogn Brain Res*, 3, 227-242.
118. Meck W.H., Penney T.B., Pouthas V. (2008). Cortico-striatal representation of time in animals and humans. *Curr. Opin. Neurobiol.* 18, 145–152.
119. Merleau Ponty M. (1945). *Phénoménologie de la perception*. Paris: Gallimard, 381.
120. Miall C. (1989). The storage of time intervals using oscillating neurons. *Neural Computation*, 1(3), 359-371.
121. Minkowski E. (1933). Le temps vécu. *Etudes phénoménologiques et psychopathologiques*. PUF (Ed), Paris.
122. Moore T. H., Zammit S., Lingford-Hughes A., Barnes T. R., Jones P. B., Burke M., & Lewis G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet*, 370 (9584), 319-328.
123. Morgan C.J., Mofeez A., Brandner B., Bromley L., & Curran H.V. (2004). Acute effects of ketamine on memory systems and psychotic symptoms in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*.
124. Mueller H.T., Haroutunian V., Davis K.L., & Meador-Woodruff J.H. (2004). Expression of the ionotropic glutamate receptor subunits and NMDA receptor-associated intracellular proteins in the substantia nigra in schizophrenia. *Molecular brain research*, 121(1), 60-69.
125. Newcomer J.W., Farber N.B., Jevtovic-Todorovic V., Selke G., Melson A.K., Hershey T., ... & Olney J.W. (1999). Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 20(2), 106-118.
126. Oranje B., Van Berckel B.N.M., Kemner C., Van Ree J.M., Kahn R.S., & Verbaten M.N. (2000). The effects of a sub-anaesthetic dose of ketamine on human selective attention. *Neuropsychopharmacology*, 22(3), 293-302.
127. Ornstein R.E. (1969) On the experience of time. Harmondsworth, Middlesex. *England: Penguin Books*.

128. Palmer B.W., Heaton R.K., Paulsen J.S., Kuck J., Braff D., Harris M.J., ... & Jeste D.V. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal?. *Neuropsychology*, 11(3), 437.
129. Palmer B.W., Dawes S.E., Heaton R.K. (2009). What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychology Review*, 19, 365-84.
130. Pantelis C., Barnes T.R., Nelson H.E., Tanner S., Weatherley L., Owen A.M., & Robbins T.W. (1997). Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain*, 120(10), 1823-1843.
131. Perlstein W.M., Carter C.S., Barch D.M., & Baird J.W. (1998). The Stroop task and attention deficits in schizophrenia: a critical evaluation of card and single-trial Stroop methodologies. *Neuropsychology*, 12(3), 414.
132. Pöppel E. (1994). Temporal mechanism in perception. *Int Rev Neurobiol*, 37, 185-202.
133. Pöppel, E. (1997). A hierarchical model of temporal perception. *Trends in cognitive sciences*, 1(2), 56-61.
134. Pöppel E. (1997). Consciousness versus states of being conscious. *Behav Brain Sci*, 20,155-156.
135. Pöppel,E. (2009). Pre-semantically defined window for cognitive processing,. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 364, 1887–1896.
136. Potkin, S. G., Alva, G., Fleming, K., Anand, R., Keator, D., Carreon, D., ... & Fallon, J. H. (2014). A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*.
137. Pouthas V., George N., Poline J.B., Pfeuty M., Vandemoorteele P.F., Hugueville L., Ferrandez A.M., Lehericy S., Lebihan D., and Renault B. (2005). Neural network involved in time perception : an fMRI study comparing long and short interval estimation. *Hum Brain Mapp*, 25(4) , 433-441. 51, 55, 56, 96
138. Rammsayer T.H. (1993). On dopaminergic modulation of temporal information processing. *Biological Psychology*, 36, 209-222.
139. Rao S.M., Mayer A.R., and Harrington D.L. (2001). The evolution of brain activation during temporal processing. *Nat Neurosci*, 4(3) :317_323. 55, 86, 87, 96.
140. Roy M., Grondin S., and Roy M.A. (2012). Time perception disorders are related to working memory impairment in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 200, 159–166.

141. Saint Augustin. (IV-Vème siècle), Confessions, *livre XI, chap. XXVI, trad. Péronne et Ecalte remaniée par P. Pellerin, Nathan, 1998.*
142. Saykin A.J., Shtasel D.L., Gur R.E., Kester D.B., Mozley L.H., Stafiniak P., & Gur R.C. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51(2), 124-131.
143. Schirmer A. (2004). Timing speech: a review of lesion and neuroimaging findings. *Cogn. Brain Res*, 21, 269-287.
144. Seeman P., Lee T., Chau-Wong M., & Wong K. (1976). Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*, 261(5562), 717-719.
145. Semple D. M., McIntosh A. M., & Lawrie S. M. (2005). Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *Journal of psychopharmacology*, 19(2), 187-194.
146. Silverstein S.M., Keane B.P. (2011). Perceptual organization impairment in schizophrenia and associated brain mechanisms: review of research from 2005 to 2010. *Schizophr. Bull.*, 37, 690–699.
147. Simon J.R. (1969). Reactions toward the source of stimulation. *J Exp Psychol*, 81, 174-176.
148. Slava G.N., Twamley E.W., Thompson W.K., Delis D.C., Jeste D.V., Palmer B.W. (2011). Evaluation of specific executive functioning skills and the processes underlying executive control in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc*, 17, 14-23.
149. Smith A., Taylor E., Lidzba K., and Rubia K. (2003). A right hemispheric frontocerebellar network for time discrimination of several hundreds of milliseconds. *Neuroimage*, 20(1), 344-350. 55, 85.
150. Sponheim S.R., Jung R.E., Seidman L.J., Mesholam-Gately R.I., Manoach D.S., O'Leary D.S., ... & Schulz S.C. (2010). Cognitive deficits in recent-onset and chronic schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, 44(7), 421-428.
151. Stip E. (2006). Cognition, schizophrénie et effet des antipsychotiques: le point de vue d'un laboratoire de recherche clinique. *L'Encéphale*, 32(3), 341-350.
152. Szelag E., Kanabus M., Kolodziejczyk I., Kowalska J., and Szuchnik J. (2004). Individual differences in temporal information processing in humans. *ActaNeurobiol.Exp.(Wars.)* 64, 349–366.

153. Szelag E., Szymaszek A., Aksamit-Ramotowska A., Fink M., Ulbrich P., Wittmann M., Pöppel E. (2011). Temporal processing as a base for language universals: crosslinguistic comparisons on sequencing abilities with some implications for language therapy. *Restor. Neurol. Neurosci.* 29, 35–45.
154. Thomas E.A.C, & Weaver W.B. (1975). Cognitive processing and time perception. *Perception & Psychophysics*, 17, 363-369.
155. Tobimatsu, S., & Celesia, G. G. (2006). Studies of human visual pathophysiology with visual evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*, 117(7), 1414-1433.
156. Todd J. (2006). Impaired detection of silent interval change in schizophrenia. *Neuroreport*, 17(8), 785-789.
157. Treisman M. (1963). Temporal discrimination and the indifference interval: Implications for a model of the "internal clock". *Psychological Monographs*, 77(576).
158. Treisman M., Faulkner A., Naish P.L., & Brogan D. (1990). The internal clock: Evidence for a temporal oscillator underlying time perception with some estimates of its characteristic frequency. *Perception*, 19(6), 705-743.
159. Uhlhaas P.J., Haenschel C., Nikolic D., & Singer W. (2008). The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(5), 927-943.
160. Van Assche M., Giersch A. (2011). Visual organization processes in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 37, 394–404.
161. Van der Lubbe R.H.J., and Abrahamse E.L. (2011). The premotor theory of attention and the Simon effect. *Acta Psychol.* 136, 259–264.
162. Van Essen D.C., Anderson C.H. and Felleman D.J., (1992). Information processing in the primate visual system An integrated systems perspective. *Science*, 255, 419-423.
163. Van Wassenhove V. (2009). Minding time in an amodal representational space, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 364, 1815-1830.
164. Varela F.J. (1999) The specious present: a neurophenomenology of time consciousness. In: Petitot J., Varela F.J., Pachoud B., Roy J.M., eds. *Naturalizing Phenomenology. Issues in Contemporary Phenomenology and Cognitive Science*. Stanford: *Stanford University Press*, 266–329.

165. Vatakis A., Navarra J., Soto-Faraco S., & Spence C. (2008). Audiovisual temporal adaptation of speech: temporal order versus simultaneity judgments. *Experimental brain research*, 185(3), 521-529.
166. Vogeley K., Kupke C. (2007). Disturbances of time consciousness from a phenomenological and neuroscientific perspective. *Schizophr Bull.*, 33, 142–156.
167. Volz H.P., Nenadic I., Gaser C., Rammsayer T., Häger F., and Sauer H.(2001). Time estimation in schizophrenia: an fMRI study at adjusted levels of difficulty. *Neuroreport* 12, 313–316.
168. Wearden J.H., & Penton-Voak I.S. (1995). Feeling the heat: Body temperature and the rate of subjective time, revisited. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 48(2), 129-141.
169. Weinberger D.R., Berman K.F., & Chase T.N. (1988). Mesocortical dopaminergic function and human cognition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 537(1), 330-338.
170. Weinberger D.R. (1996). On the plausibility of “the neurodevelopmental hypothesis” of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 14(3), 1S-11S.
171. Weisbrod M., Kiefer M., Marzinzik F., & Spitzer M. (2000). Executive control is disturbed in schizophrenia: evidence from event-related potentials in a Go/NoGo task. *Biological Psychiatry*, 47(1), 51-60.
172. Wittmann M. (2004). Effects of brain-lesion size and location on temporal-order judgment. *Neuroreport* 15, 2401–2405.
173. Wittmann M., & Van Wassenhove V. (2009). The experience of time: neural mechanisms and the interplay of emotion, cognition and embodiment. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1525), 1809-1813.
174. Wittmann M. (2011). Moments in time. *Frontiers in integrative neuroscience*, 5.
175. Wong A.H.C., Van Tol H.H.M. (2003). Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology, *Neurosci Biobehav Rev*, 27, 269-306.
176. Woodberry K.A., Giuliano A.J., & Seidman L.J. (2008). Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *The American journal of psychiatry*, 165(5), 579-587.

177. Wylie G.R., Clark E.A., Butler P.D., Javitt D.C. (2010). Schizophrenia patients show task switching deficits consistent with N-methyl-d-aspartate system dysfunction but not global executive deficits: implications for pathophysiology of executive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 36, 585–594.
178. Yamasue H., Yamada H., Yumoto M., Kamio S., Kudo N., Uetsuki M., Abe O., Fukuda R., Aoki S., Ohtomo K., Iwanami A., Kato N., Kasai K. (2004). Abnormal association between reduced magnetic mismatch field to speech sounds and smaller left planum temporal volume in schizophrenia. *Neuroimage* 22, 720–727.
179. Zakay D., & Block R.A. (1997). Temporal cognition. *Current Directions in Psychological Science*, 6, 12-16.
180. Zalla T., Verlut I., Franck N., Puzenat D., Sirigu A. (2004). Perception of dynamic action in patients with schizophrenia, *Psychiatry Res*, 128, 39-51.

ANNEXES



Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/schres



Patients with schizophrenia selectively impaired in temporal order judgments



Rémi L. Capa^a, Céline Z. Duval^{a,b}, Dorine Blaison^c, Anne Giersch^{a,*}

^a INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), Dept of Psychiatry, University Hospital of Strasbourg, 1, pl de l'Hôpital, 67000 Strasbourg, France

^b Fondation FondaMental, Crêteil, France

^c CHU Nancy, Centre d'Investigation Clinique Pierre-Drouin, CIC-INSERM 9501, Nancy F-54000, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 February 2014

Received in revised form 27 March 2014

Accepted 2 April 2014

Available online 24 April 2014

Keywords:

Time

Temporal order

Synchrony

Temporal window

Time–event structure

Schizophrenia

ABSTRACT

The ability to order events in time plays a pervasive role in cognitive functions, but has only rarely been explored in patients with schizophrenia. Results we obtained recently suggested that patients have difficulties following events over time. However, this impairment concerned implicit responses at very short asynchronies, and it is not known whether it generalizes to subjective temporal order judgments. Here, we make a direct comparison between temporal order judgments and simultaneity/asynchrony discrimination in the same patients. Two squares were displayed on the screen either simultaneously or with an asynchrony of 24 to 96 ms. In one session 20 patients and 20 controls made a temporal order judgment and in the other they discriminated between simultaneous and asynchronous stimuli. Controls recorded similar performances in the two tasks at asynchronies above 50 ms, whereas patients displayed a sizeable impairment in temporal order judgment selectively. This impairment occurred in the easiest conditions, with the largest SOAs (Stimulus Onset Asynchronies) and only in the temporal order judgment. The results are the first evidence that patients with schizophrenia have a selective difficulty determining temporal order, even for asynchronies producing a clear perception of asynchrony. This impairment may mediate difficulties engaging oneself in everyday life events.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Time has a special status in cognition. There is no one single area that processes time information, and time is only rarely the target of our thoughts, but nonetheless it plays a pervasive part in human cognition. This is especially true for temporal order. In general, speaking, reasoning, and thinking all imply the ordering of thoughts, words, and syllables. It is the ordering which allows us to consider things as past, and it is also at the root of our ability to look ahead (van Wassenhove, 2009; Wittmann, 2011).

Because temporal order has such a special status, it is a good candidate for explaining a series of impairments in schizophrenia. Even though a number of studies have focused on time in schizophrenia (Foucher et al., 2007; Giersch et al., 2009; Lalanne et al., 2012a,b,c; Giersch et al., 2013), hardly any have addressed the question of whether time ordering represents a particular difficulty for patients. In the present study, we compare the ability to detect asynchronies and to judge temporal order in both patients with schizophrenia and control subjects.

Several psychiatrists have suggested that time plays a central role in the pathophysiology of schizophrenia. One of them, Minkowski (1933), used his clinical experience to describe a loss of 'vital dynamism', signifying a difficulty following events in time. A disrupted sense of time continuity, i.e. a fragmentation of the normal flow of events (Fuchs, 2007; Vogeley and Kupke, 2007), has also often been described at a clinical level. Finally, Andreasen (1999) described the concept of a cognitive dysmetria, which may be regarded as essentially temporal in nature, and which as Andreasen proposed was a basic deficit subtending secondary cognitive difficulty. On an experimental level, several difficulties pertaining to time have been reported in patients with schizophrenia, but the link with clinical descriptions is still unclear. Patients are often described as having disturbances when it comes to determining the duration of events (Volz et al., 2001; Elvevåg et al., 2003; Davalos et al., 2005; Allman and Meck, 2012; Roy et al., 2012), but it is unclear how these difficulties relate to other cognitive difficulties or clinical symptoms. Our own results suggest indirectly that it is difficult for patients to follow events over very short periods. In the course of our procedure, two spatially-separate visual stimuli are presented on a computer screen either simultaneously or with very brief onset asynchronies, and subjects decide whether the two stimuli are simultaneous or asynchronous. They must answer by pressing a left response key for simultaneity and a right response key for asynchrony. For patients to detect an asynchrony between the stimuli the asynchrony has to be longer than

* Corresponding author at: INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), Dept of Psychiatry, University Hospital of Strasbourg, 1, Place de l'Hôpital, F-67091 Strasbourg Cedex, France. Tel.: +33 3 88 116471; fax: +33 3 88 116446.

E-mail address: giersch@unistra.fr (A. Giersch).

for healthy participants, a result replicated in four studies (Giersch et al., 2013). However, when the procedure is as straightforward as described above, i.e. two successive visual stimuli, the impairment in patients is relatively small. For example, several studies have reported a shift in the threshold of only 10 ms. The patients were thus impaired relative to controls when the asynchrony was close to threshold, i.e. around 50 ms, but performance was very similar between patients and controls at the largest asynchronies, i.e. around 100 ms (Foucher et al., 2007; Lalanne et al., 2012a).

We also explored how patients process asynchronies automatically, i.e. implicitly, even when they were unable to report the existence of a delay explicitly. Our results showed that the asynchrony is processed in patients and controls even though participants are unable to report it (Lalanne et al., 2012a,c; Giersch et al., 2013). Interestingly, there was a qualitative difference between patients and controls (Lalanne et al., 2012a,c). Our results suggested that controls are able to follow events over time automatically and to focus on the last event to have occurred, whereas patients would be stuck on the first event (Giersch et al., 2013). It is these results that suggest that patients are impaired when it comes to following events over time. The main question at this stage is whether this impairment is confined to very short time scales, or whether it also applies with delays above 20 ms. The present study does not look at very short asynchronies below 20 ms. Rather, it explores the ability to distinguish events over larger time intervals. We already know that patients are moderately impaired when required to detect an asynchrony. When asynchronies are sufficiently long their performance is similar to that of controls. However, making judgments about temporal order may involve different or additional mechanisms compared to those involved in simultaneity/asynchrony judgments (Vatakis et al., 2008; García-Pérez and Alcalá-Quintana, 2012). Individuals are able to detect an asynchrony between two events without knowing about their temporal order (Wittmann, 2011). Until now, investigations in patients with schizophrenia have focused mainly on simultaneity/asynchrony judgments. It might therefore be worth considering whether patients have particular difficulty judging temporal order. To the best of our knowledge, there is only one study to date which has explored the ability of patients with schizophrenia to make judgments about temporal order (De Boer-Schellekens et al., 2014). It showed that patients need a larger asynchrony than controls to judge temporal order, but did not compare performance with a judgment of simultaneity/asynchrony, making it difficult to decide whether this effect is selective. In our study the two judgments are directly compared in the same patients. The simultaneity/asynchrony discrimination task is similar to the paradigm used in previous studies, and we expected to replicate the minor impairment already described. If patients are impaired specifically when it comes to following events over time, it is possible that they may be more impaired with respect to temporal order judgments (TOJs) than as regards simultaneity/asynchrony discrimination. If, on the contrary, their impairment is confined to very short time scales, similar impairments should be observed in both tasks.

2. Method

2.1. Subjects

We detail demographic characteristics in Table 1. The project was approved by the local ethics committee. All subjects gave their informed written consent prior to testing, in accordance with the recommendations laid down in the Helsinki Declaration. Patients were stabilized, with relatively mild symptoms.

Details concerning subjects, exclusion criteria, the equipment (computer and 85 Hz monitor), and stimuli can be found in Supplementary data. It should be noted that we analyzed urine samples systematically in order to make sure that no subject was a cannabis consumer.

Table 1

Demographic and clinical data of the participants.

	Patients	Controls
Gender (M/F)	14/6	14/6
Age (mean $\pm$ SD)	37.2 $\pm$ 9.2	34.3 $\pm$ 11.4
Years of education (mean $\pm$ SD)	13.3 $\pm$ 2.2	13.1 $\pm$ 2
Medication (typical/atypical/no medication)	8/10/2	–
Dose of chlorpromazine equivalents	231 mg/day	–
Antiparkinsonian treatment (tropatepine/no medication)	4/16	–
Mean disease duration	12.8 $\pm$ 7.2	–
Outpatients/inpatients	19/1	–
PANSS positive symptoms (mean $\pm$ SD)	17.7 $\pm$ 5.9	–
PANSS negative symptoms (mean $\pm$ SD)	21.5 $\pm$ 7.2	–
PANSS general symptoms (mean $\pm$ SD)	39.1 $\pm$ 11	–
PANSS total (mean $\pm$ SD)	78.3 $\pm$ 20.4	–

2.2. Experimental task and procedure

At the start of each trial a central fixation point was displayed in the middle of the screen, followed immediately by two rectangles, displayed in gray, either simultaneously (SOA = 0 ms) or asynchronously. Five levels of Stimuli Onset Asynchrony (SOA) were used. The two rectangles remained on the screen until a response had been given.

In the temporal order judgment (TOJ) task, subjects were instructed to respond by hitting the key corresponding to the position of the second rectangle (left 'f' key if the second rectangle was on the left, and right 'j' key if the second rectangle was on the right).

In the simultaneity/asynchrony discrimination task, subjects were instructed to respond by hitting the left 'f' key if the rectangles were judged to be displayed at the same time (synchronously) and the right 'j' key if they were judged to be displayed at different times (asynchronously).

Each target order and SOA (5 levels: 0, 24, 48, 72, and 96 ms) were tested in the same number of trials in a random order. All subjects were tested first with the temporal order judgment (TOJ), and then with the simultaneity/asynchrony discrimination task. This task order was used to avoid a cost of task switching in the TOJ task. We took additional precautions to avoid an interference of learning effects. These are detailed in Supplementary data.

2.3. Complementary data

In order to check for sustained attention performance in patients and controls, we used an AX-CPT task (Cohen et al., 1999; methodological details can be found in Supplementary data).

2.4. Statistical analyses

For each task, we first conducted a repeated-measures analysis of variance (ANOVA) on the rate of simultaneous responses in the simultaneity/asynchrony task, and on the rate of errors in the TOJ. Group was used as a between-group variable and experimental conditions (SOA) as within-group variables. We report effect sizes for all significant between-group differences, in Table 2.

Secondly, we set out to compare performance in the two tasks, especially at supra-threshold SOAs. This required certain calculations that are detailed in Online supplemental material. We predicted data in TOJ based on simultaneity/asynchrony judgments. If both tasks involve the same mechanisms, the transformed curves should be superimposed. By contrast, if TOJ requires specific mechanisms, a higher error rate should be observed during the TOJ than the one predicted based on the simultaneity/asynchrony judgment. We additionally calculated thresholds for asynchrony and temporal order detection, which are presented in Supplementary data.

Table 2

Significant results for the simultaneity/asynchrony judgment task, the temporal order judgment task, and the comparison of the two tasks.

	F	Df	p	Effect size Cohen's d
<i>Simultaneity/asynchrony judgment (SAJ)</i>				
Main effect				
Groups	7.69	1.38	.008	–
SOAs	284.64	4.152	.000	–
Interaction				
Groups × SOAs	4.30	4.152	.002	–
Sub-analysis comparing groups				
At 48 ms	10.62	1.38	.002	1.03
<i>Temporal order judgment (TOJ)</i>				
Main effect				
Groups	7.84	1.38	.007	–
SOAs	110.42	4.152	.000	–
Interaction				
Groups × SOAs	3.48	4.152	.009	–
Sub-analysis comparing groups				
At 72 ms	7.59	1.38	.009	0.87
At 96 ms	9.33	1.38	.004	0.97
<i>Comparison between SAJ and TOJ</i>				
Main effect				
Tasks	42.61	1.38	.000	–
Groups	9.34	1.38	.004	–
SOAs	267.62	4.152	.000	–
Interaction				
Tasks × SOAs	3.22	4.152	.02	–
Groups × SOAs	3.57	4.152	.008	–
Tasks × Groups × SOAs	4.08	4.152	.004	–
Sub-analysis comparing tasks				
For patients at 72 ms	13.00	1.19	.002	.87
For patients at 96 ms	14.16	1.19	.001	.81
For controls at 48 ms	33.63	1.19	.000	1.09

3. Results

3.1. Simultaneity/asynchrony judgment

False alarm rates were similar to those found in previous studies (Lalanne et al., 2012a), and like in previous studies, we corrected data to take into account this confounding factor (see the calculation details in Supplementary data). It is to be noted that the calculation of thresholds showed that patients need an asynchrony of around 15 ms longer than controls to detect it. This impairment is in the range of those described until now with a similar paradigm (Foucher et al., 2007; Lalanne et al., 2012a; see Supplementary data for details on thresholds).

We conducted a repeated-measures ANOVA on the rate of simultaneous responses with SOAs as within-group variables and the group as a between-group variable (Table 2). An interaction was found between the SOAs and group (raw data is illustrated in Fig. 1). Decomposing this interaction by means of the Tukey post-hoc analysis showed that the rate of simultaneous responses differed significantly in the two groups only at an intermediate SOA of 48 ms (46.2% in patients vs. 20.2% in controls, $p = 0.002$, also confirmed by a sub-analysis, shown in Table 2).

3.2. Temporal order judgment (TOJ)

We conducted a repeated-measures ANOVA on the rate of errors, with SOAs as within-group variables and the group as a between-group variable (Table 2). An interaction was found between the SOAs and group (raw data are illustrated in Fig. 1). Decomposing this interaction by means of the Tukey post-hoc analysis showed that the rate of errors differed significantly in the two groups at the SOA of 72 ms (26.1% in patients vs. 11.2% in controls, $p < .05$) and at the largest SOA of 96 ms (20.1% in patients vs. 6.5% in controls, $p < .05$). There was thus a high

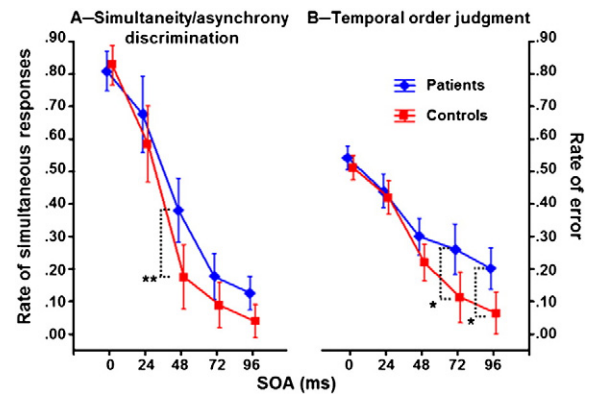


Fig. 1. Raw (i.e. non-corrected) data for the two tasks (with 95% confidence intervals). Results at each SOA are averaged over subjects in each group (patients vs. controls). (** for $p < .005$; * for $p < .05$).

percentage of errors in patients at large asynchronies, and this was confirmed by sub-analyses on the ANOVA (Table 2).

3.2.1. Complementary analysis

We checked whether this high rate of errors in patients could be attributed to insufficient training by comparing performance during the first and the second half of the task. We ran a repeated-measures ANOVA, with the same variables as above, and the two parts of the task as an additional within-group variable. Performance was superimposed in the two parts of the task ($F < 1$), with no interaction with the group ($F < 1$). In the patient group in particular, performance was superimposed in the first and the second part of the task ($F < 1$).

3.3. Comparison between simultaneity/asynchrony discrimination and temporal order judgment

The difficulty experienced by patients in the TOJ task was most apparent at large SOAs (Fig. 2). We compared the corrected data observed in the simultaneity/asynchrony task (see Fig. 2 and Online supplemental material) with the data observed in the TOJ task by means of a repeated-measures ANOVA (Table 2). SOAs and type of test (TOJ vs. simultaneity/asynchrony) were taken as within-group variables and group as a between-group variable, leading to a $2 \times 2 \times 5$ design. The analysis showed a significant interaction between the type of test,

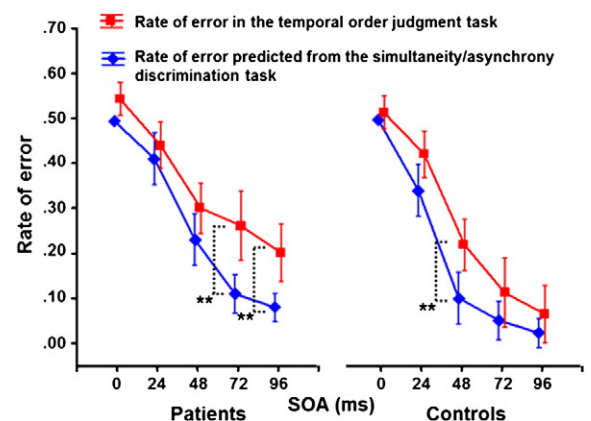


Fig. 2. Illustration of the rate of errors in both groups and tasks (with 95% confidence intervals). The rate of errors predicted from the simultaneity/asynchrony discrimination task (in blue) corresponds to the rate of simultaneous responses divided by 2, considering that, (1) subjects should be able to report the order of the stimuli each time they perceive an asynchrony, and (2) they should make a mistake in the temporal order judgment task in 50% of the trials (chance rate) where they consider the stimuli to be simultaneous (** for $p < .001$).

SOAs, and group (Fig. 2). Post-hoc analyses showed that in patients, errors in the temporal order judgment task were higher than those predicted from the simultaneity/asynchrony task, at the two largest SOAs, 72 ms (26.1% vs. 11% predicted, $p < .001$), and 96 ms (20.1% vs. 8% predicted, $p < .001$). In controls, errors were larger than predicted only at an intermediate SOA, i.e. 48 ms (21.9% vs. 10.1% predicted, $p < .001$). These differences were confirmed in ANOVA sub-analyses (Table 2).

3.4. Correlation analyses

There was no significant correlation with clinical symptoms, dosage of antipsychotics (in equivalent chlorpromazine), or the measure of sustained attention (AX-CPT, see Supplementary data).

4. Discussion

We observed a major performance impairment in patients in the temporal order judgment task, and it was still observed in the case of the longest asynchronies (72 and 96 ms). In patients with schizophrenia, the error rate in the TOJ task was higher than that predicted from their performance in the simultaneity/asynchrony discrimination task. In fact, in respect of the longest asynchronies, patients could often detect an asynchrony but were unable to tell where the second rectangle had been presented. This was the case in around 14% of the trials in patients, versus only 5% in controls. It is worth noting that these results were observed despite the precautions we took to avoid switching costs (see Supplementary data for details). Besides, we replicated the typical results in the simultaneity/asynchrony discrimination task, showing that the impairment observed in the other task, i.e. in the TOJ task, is observed in a typical group of stabilized patients. In short, these results are consistent with our hypothesis and the first direct demonstration that temporal order is particularly difficult for patients.

Our results allowed us to eliminate a number of possible confounders. First, we checked that the drop in performance was not due to insufficient training. Performance was perfectly stable across time in the TOJ task. Second, it is striking that patients are impaired in the easiest SOA conditions, i.e. when it is a case of reporting the side of the last stimulus at the largest SOAs (72 and 96 ms). The order of the stimuli is pretty straightforward at these SOAs, as can be seen from the very low error rates in controls, and the lack of cost of the TOJ relative to asynchrony detection. The fact that patients are impaired in the easiest conditions suggests that this impairment cannot be accounted for by a generalized deficit. Furthermore, at these SOAs, patients were impaired relative to controls in the TOJ task, but not in the simultaneity/asynchrony discrimination task, despite the fact that the stimuli shown in the two tasks are strictly identical. A basic difficulty to process the stimuli, due to altered attention or visual perception, should have affected performance in both tasks in a similar way. A general timing impairment can neither explain patients' difficulties, since both tasks require temporal judgments. Finally, although an effect of antipsychotics cannot be strictly excluded, there was no correlation between performance and chlorpromazine equivalents. Dopamine has been involved in timing, but mainly in duration perception (Meck et al., 2008; Coull et al., 2012), which differs from the present task: ordering events does not require estimating time intervals. Besides, the fact that the impairment is observed in the easiest conditions, and in the temporal order task selectively, is hard to explain in terms of a dopamine effect. Thus, the results suggest that there is a selective difficulty in patients which has to do with judging not only the presence of an asynchrony but also the order of the stimuli. Such dissociation between TOJ and asynchrony detection is a matter of debate in the literature (Vatakis et al., 2008; García-Pérez and Alcalá-Quintana, 2012), but our results clearly favor the hypothesis that temporal order judgments (TOJs) require additional mechanisms than asynchrony detection. The results are also consistent with our hypothesis that patients have difficulty following events. Our previous evidence was indirect and concerned very

short asynchronies (<20 ms), but the present results suggest that such difficulties generalize at longer asynchronies and explicit judgments. It is impossible to ascertain the relationship between the two impairments from the present results, since the shortest asynchrony was still more than 20 ms. Nevertheless, the difficulties the patients experienced in ordering clearly asynchronous events may have a severe impact on everyday life. Indeed, delays of 50 to 100 ms play an important role in many cognitive functions. For example, there is a close relationship between time order and speech (Szelag et al., 2011), and an impairment at ordering information may affect patients' ability to interact verbally with others, and to self-talk. TOJ has been related with phoneme discrimination (Ben-Artzi et al., 2005), and some studies have suggested a difficulty to discriminate phonemes in patients with schizophrenia (Cienfuegos et al., 1999; Kasai et al., 2003). Furthermore, this difficulty has been related with structural abnormalities in the left planum temporale of the patients (Yamasue et al., 2004). This region is part of the superior temporal gyrus, which has been suggested to be involved in temporal order judgment (Wittmann, 2004). Better understanding the relationships between language and temporal order perception impairments in patients requires further investigations, especially by focusing on the auditory domain. More closely related with the visual domain, the difficulty ordering events may also impact patients' ability to express and perceive emotions, and to invest in everyday life. As a matter of fact, the expression and detection of emotions are highly dynamic, meaning that a difficulty ordering events may impact both the expression and perception of emotions (Archer et al., 1994; Johnston et al., 2010; Hamm et al., 2011; Garrido-Vásquez et al., 2013). It might also be questioned whether TOJ difficulties impact on duration perception, inasmuch the latter requires to distinguish the onset from the offset of an event. More generally, a disorganization in time would exacerbate disorganization in space (Silverstein and Keane, 2011; van Assche and Giersch, 2011) and affect patients' ability to structure events on a conscious level. This suggests an even greater distortion of how patients perceive their environment, and this might lead to a loss of contact with the external world.

Role of funding source

This work was supported by the French National Institute for Health and Medical Research (INSERM), the Centre Hospitalier Régional Universitaire of Strasbourg (PHRCI 2010-HUS 4706), the Strasbourg Neuropôle, the Foundation for Research in Psychiatry and Mental Health (to AG), the FondaMental Foundation (www.fondation-fondamental.org, to CZD), the APICIL Foundation (to CZD), and the Agence Nationale de la Recherche (ANR-10-BLAN-1903-01 and ANR-12-SAMA-0016-03, to AG and RLC).

Contributors

Rémi L. Capa contributed to the statistical analyses, literature searches and writing of the manuscript.

Céline Z. Duval collected the data.

Dorine Blaison contributed to the statistical analyses.

Anne Giersch designed the study and contributed to the literature searches and writing of the manuscript.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest in relation to the subject of this study.

Acknowledgments

We would like to thank Virginie van Wassenhove and the Timely Cost network for useful discussions leading to this study, and the center of clinical investigations of Strasbourg for hosting this work and for helping to realize it. We would also like to thank the psychiatrists Pierre Vandel, Emmanuel Haffen, Olivier Andlauer, Jean-Philippe Lang, Manuel Lutz, and Pierre Vidailhet, who helped to recruit the patients.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.001>.

References

- Allman, M.J., Meck, W.H., 2012. Pathophysiological distortions in time perception and timed performance. *Brain* 135, 656–677.
- Andreasen, N.C., 1999. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 781–787.
- Archer, J., Hay, D.C., Young, A.W., 1994. Movement, face processing and schizophrenia: evidence of a differential deficit in expression analysis. *Br. J. Clin. Psychol.* 33, 517–528.
- Ben-Artzi, E., Fostick, L., Babkoff, H., 2005. Deficits in temporal-order judgments in dyslexia: evidence from diotic stimuli differing spectrally and from dichotic stimuli differing only by perceived location. *Neuropsychologia* 43, 714–723.
- Cienfuegos, A., March, L., Shelley, A.M., Javitt, D.C., 1999. Impaired categorical perception of synthetic speech sounds in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 45, 82–88.
- Cohen, J.D., Barch, D.M., Carter, C., Servan-Schreiber, D., 1999. Context-processing deficits in schizophrenia: converging evidence from three theoretically motivated cognitive tasks. *J. Abnorm. Psychol.* 108, 120–133.
- Coull, J.T., Hwang, H.J., Leyton, M., Dagher, A., 2012. Dopamine precursor depletion impairs timing in healthy volunteers by attenuating activity in putamen and supplementary motor area. *J. Neurosci.* 32, 16704–16715.
- Davalos, D.B., Kiskey, M.A., Freedman, R., 2005. Behavioral and electrophysiological indices of temporal processing dysfunction in schizophrenia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 17, 517–525.
- De Boer-Schellekens, L., Stekelenburg, J.J., Maes, J.P., Van Gool, A.R., Vroomen, J., 2014. Sound improves diminished visual temporal sensitivity in schizophrenia. *Acta Psychol.* 147, 136–142.
- Elvevåg, B., McCormack, T., Gilbert, A., Brown, G.D., 2003. Duration judgments in patients with schizophrenia. *Psychol. Med.* 33, 1249–1261.
- Foucher, J.R., Lacambre, M., Pham, B.T., Giersch, A., Elliott, M.A., 2007. Low time resolution in schizophrenia lengthened windows of simultaneity for visual, auditory and bimodal stimuli. *Schizophr. Res.* 97, 118–127.
- Fuchs, T., 2007. The temporal structure of intentionality and its disturbance in schizophrenia. *Psychopathology* 40, 229–235.
- García-Pérez, M.A., Alcalá-Quintana, R., 2012. On the discrepant results in synchrony judgment and temporal-order judgment tasks: a quantitative model. *Psychon. Bull. Rev.* 19, 820–846.
- Garrido-Vázquez, P., Jessen, S., Kotz, S.A., 2013. Perception of emotion in psychiatric disorders: on the possible role of task, dynamics, and multimodality. *Soc. Neurosci.* 6, 515–536.
- Giersch, A., Lalanne, L., Corves, C., Seubert, J., Shi, Z., Foucher, J., Elliott, M.A., 2009. Extended visual simultaneity thresholds in patients with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 35, 816–825.
- Giersch, A., Lalanne, L., van Assche, M., Elliott, M.A., 2013. On disturbed time continuity in schizophrenia: an elementary impairment in visual perception? *Front. Psychol.* 4, 281. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00281>.
- Hamm, J., Kohler, C.G., Gur, R.C., Verma, R., 2011. Automated facial action coding system for dynamic analysis of facial expressions in neuropsychiatric disorders. *J. Neurosci. Methods* 200, 237–256.
- Johnston, P.J., Enticott, P.G., Mayes, A.K., Hoy, K.E., Herring, S.E., Fitzgerald, P.B., 2010. Symptom correlates of static and dynamic facial affect processing in schizophrenia: evidence of a double dissociation? *Schizophr. Bull.* 36, 680–687.
- Kasai, K., Yamada, H., Kamio, S., Nakagome, K., Iwanami, A., Fukuda, M., Yumoto, M., Itoh, K., Koshida, I., Abe, O., Kato, N., 2003. Neuromagnetic correlates of impaired automatic categorical perception of speech sounds in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 59, 159–172.
- Lalanne, L., van Assche, M., Giersch, A., 2012a. When predictive mechanisms go wrong: disordered visual synchrony thresholds in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 38, 506–513.
- Lalanne, L., Dufour, A., Després, O., Giersch, A., 2012b. Attention and masking in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 71, 162–168.
- Lalanne, L., van Assche, M., Wang, W., Giersch, A., 2012c. Looking forward: an impaired ability in patients with schizophrenia? *Neuropsychologia* 50, 2736–2744.
- Meck, W.H., Penney, T.B., Pouthas, V., 2008. Cortico-striatal representation of time in animals and humans. *Curr. Opin. Neurobiol.* 18, 145–152.
- Minkowski, E., 1933. *Le temps vécu*. Presses Universitaires de France, Paris.
- Roy, M., Grondin, S., Roy, M.A., 2012. Time perception disorders are related to working memory impairments in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 200, 159–166.
- Silverstein, S.M., Keane, B.P., 2011. Perceptual organization impairment in schizophrenia and associated brain mechanisms: review of research from 2005 to 2010. *Schizophr. Bull.* 37, 690–699.
- Szelag, E., Szymaszek, A., Aksamit-Ramotowska, A., Fink, M., Ulbrich, P., Wittmann, M., Pöppel, E., 2011. Temporal processing as a base for language universals: cross-linguistic comparisons on sequencing abilities with some implications for language therapy. *Restor. Neurol. Neurosci.* 29, 35–45.
- Van Assche, M., Giersch, A., 2011. Visual organization processes in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 37, 394–404.
- van Wassenhove, V., 2009. Minding time in an amodal representational space. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 364, 1815–1830.
- Vatakis, A., Navarra, J., Soto-Faraco, S., Spence, C., 2008. Audiovisual temporal adaptation of speech: temporal order versus simultaneity judgments. *Exp. Brain Res.* 185, 521–529.
- Vogeley, K., Kupke, C., 2007. Disturbances of time consciousness from a phenomenological and neuroscientific perspective. *Schizophr. Bull.* 33, 142–156.
- Volz, H.P., Nenadic, I., Gaser, C., Rammsayer, T., Häger, F., Sauer, H., 2001. Time estimation in schizophrenia: an fMRI study at adjusted levels of difficulty. *Neuroreport* 12, 313–316.
- Wittmann, M., 2004. Effects of brain-lesion size and location on temporal-order judgment. *Neuroreport* 15, 2401–2405.
- Wittmann, M., 2011. Moments in time. *Front. Integr. Neurosci.* 5, 66. <http://dx.doi.org/10.3389/fnint.2011.00066>.
- Yamasue, H., Yamada, H., Yumoto, M., Kamio, S., Kudo, N., Uetsuki, M., Abe, O., Fukuda, R., Aoki, S., Ohtomo, K., Iwanami, A., Kato, N., Kasai, K., 2004. Abnormal association between reduced magnetic mismatch field to speech sounds and smaller left planum temporal volume in schizophrenia. *Neuroimage* 22, 720–727.

Supplementary data

METHODS

Subjects

Twenty-three stabilized patients with schizophrenia and 23 controls took part but three patients and three controls were excluded because they were unable to do the task, as confirmed by the rate of synchronous responses which was constant across all SOAs. Two additional subjects in each group tapped to the side of the first instead of the second stimulus. Their results were corrected and included in the analysis, but it should be noted that the results were strictly identical without them. We thus report the results in 20 patients (19 outpatients and 1 inpatient) and 20 controls.

All patients were diagnosed by two senior psychiatrists and using the Mini International Neuropsychiatric Interview, according to the criteria laid down in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV, American Psychiatric Association). Symptoms were assessed with the help of the Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS, Kay et al., 1987).

Exclusion criteria

Exclusion criteria for patients and controls were: a history of alcohol or drug dependency, neurological or medical pathology, disabling sensory disorder and general anesthesia within the past 3 months prior to testing. An additional exclusion criterion for controls was psychotropic medication within the 3 weeks prior to testing. Patients treated with benzodiazepines were also excluded. All subjects had normal or corrected-to-normal visual acuity, as systematically checked with the Freiburg Visual Acuity Test (Bach, 1996).

Apparatus

The tasks were run on a Pentium 4 PC programmed with Matlab 7.0.1 (Mathworks, 1984–2004) and Psychtoolbox (Brainard, 1997). Stimuli were displayed on an Iiyama monitor (21 inches, 85 Hz refresh rate), and participants answered by hitting the ‘f’ and ‘j’ keys of the computer keyboard.

Stimuli

In both tasks, stimuli were two rectangles ($3.6^\circ \times 1.1^\circ$) which were displayed left and right from the centre of the screen. The centre of each rectangle was 9.8° from the centre of the screen. Luminance of rectangles increased according to a sigmoid function in 7 steps of luminance levels from 0.02 (background luminance) to 12 cd/m², over a presentation interval of 82 ms (11.8 ms per step). The luminance increased gradually to avoid magno-cellular pathway activation, as in our previous experiments (Giersch et al., 2009; Lalanne et al., 2012).

Procedure

The order of the two tasks was not randomized. All subjects were tested first with the temporal order judgment task and then with the simultaneity/asynchrony discrimination task. The task order was not randomized because we wanted to avoid any deleterious effect of changing instructions between tasks. Such changes can sometimes be difficult for patients (Wylie et al., 2010), and we wanted to see whether we found an impairment in the TOJ independently of this potential deficit. This confounding factor was not a problem with the simultaneity/asynchrony task, insofar as we were able to check whether the results corresponded to those reported in the literature. However, there is a risk with this procedure of a learning effect that produces an artificial performance improvement in the second task, particularly since the temporal order judgment may have helped patients overcome their

difficulty moving from the first to the second stimulus by encouraging them to seek out the second stimulus. Improved performance in the simultaneity/asynchrony discrimination task may have led artificially to a difference in performance between the two tasks. To control for such learning effects, we checked the stability of performance across both tasks and increased the number of trials in the simultaneity/asynchrony discrimination task (3 x 180 trials, i.e. 3 x 36 trials per asynchrony) relative to the TOJ task (200 trials, i.e. 40 trials per asynchrony). There was only a slight drop in patients' performance in the simultaneity/asynchrony discrimination task, from the first to the last third of the task. We thus compared performance in the TOJ task with performance during the third part of the simultaneity/asynchrony discrimination task. This way, the two tasks were comparable in terms of the number of trials per asynchrony. Secondly, a drop in performance in the simultaneity/discrimination task reduced the chance of observing better performance in this task than in the TOJ. These unfavorable conditions were chosen to make a significant difference between the two tasks more convincing. It is worth noting, however, that similar results were also observed when all the data were taken into account.

Calculations to compare the temporal order judgment and the simultaneity/asynchrony discrimination tasks

The comparison of the temporal order judgment and the simultaneity/asynchrony discrimination tasks requires certain calculations, which we detail thereafter. Whereas the simultaneity/asynchrony discrimination task is a yes-no procedure (subjects have to detect an asynchrony), with a response range between 0 and 100% 'simultaneous', the temporal order judgment task is a 2-alternative forced-choice task: subjects have to make a decision about the side of the second stimulus even when they judge the rectangles to be simultaneous, in which case the responses vary between a 0% and 50% error rate. We made two corrections so that

the comparison could be made across both tasks. First, the level of uncertainty does not have the same consequences in both tasks. In the simultaneity/asynchrony discrimination task, uncertainty can produce a bias towards simultaneous or asynchronous responses. In fact, the rate of ‘simultaneous’ responses is rarely 100% at perfect synchrony (SOA 0 ms), and there is a variable number of false alarms (i.e. ‘asynchronous’ responses). This is not the case in the temporal order judgment task, during which the degree of uncertainty produces random responses: at perfect synchrony, the error rate is close to 50 %. To compare the two tasks, we first corrected the rate of ‘simultaneous’ responses by taking into account the rate of false alarms. For each subject, we divided the rates of ‘simultaneous’ responses by the highest rate of ‘simultaneous’ responses for this subject (see below and Giersch et al., 2009 for details). Secondly, we took into account the fact that the response modality differs across tasks. When subjects judge asynchronous stimuli to be simultaneous, they still have a 50% chance of giving a correct response in the temporal order judgment task. When they give an ‘asynchrony’ response, on the other hand, it should ideally result in correct judgments of temporal order, in which case the error rate during temporal order judgment should be half the rate of ‘simultaneous’ responses. To compare simultaneity/asynchrony judgments with temporal order judgments, we thus divided the corrected rate of ‘simultaneous’ responses by two. This allowed us to compare performance across the two tasks.

Thresholds

For the simultaneity/asynchrony discrimination task, the rate of ‘simultaneous’ responses was corrected to control for a tendency to give asynchronous responses. The individual data were subjected to the following probability-based correction:

$$P_{\text{corrected}}(x) = P(x) / P_{\text{maximum}}$$

where $P_{maximum}$ is the maximum percentage of "simultaneity response" for the subject. This correction ensures that "asynchronous responses" taken into account in the following analysis cannot be attributed to false alarms. The thresholds were then derived from a linear adjustment between the SOAs and the corrected rate of "simultaneous" responses (rate of simultaneous responses = $a \times SOA + b$), where "a" and "b" are the slope and the intercept respectively. Thresholds were calculated as the SOA corresponding to a rate of 50% simultaneous responses, i.e. an intermediate point between simultaneous and asynchronous responses, and were compared between groups by means of ANOVAs. Below, we report effect sizes for all significant differences.

Additional neuropsychological investigation: the AX-CPT

We used a AX-CPT task programmed in E-prime2 to explore sustained attention performance. Letters subtending 3° of visual arc were displayed sequentially on the same computer's screen as for the main experiment. Each letter was presented for 250 ms, and was separated from preceding and following letters by intervals of 750 ms. The task was composed of three types of letter sequences, i.e. AX, BX, and AY. Subjects were instructed to press a response key when a X was displayed, but only if it was preceded by a A (AX sequences). The proportion of sequences was manipulated, with 80% AX sequences, 10% BX, and 10% AY.

RESULTS

Threshold for the Simultaneity/asynchrony judgment

We first calculated the false alarm rate, i.e. the rate of ‘asynchronous’ responses given when squares appeared simultaneously. The false alarm rate was similar in both groups: 19.2% in patients vs. 17.4% in controls ($F < 1$). The threshold was calculated on corrected data.

The threshold of asynchrony detection was significantly higher in patients (56.4 ms) than in controls (41.2 ms): $F[1, 38] = 6.6$, $p < .05$, effect size Cohen’s $d = .82$.

Threshold for the Temporal Order judgment

For the temporal order judgment task, the threshold was calculated in a similar way to the simultaneity/asynchrony discrimination task. We thus estimated the asynchrony necessary to yield an error rate of 25%. The threshold was significantly higher in patients with schizophrenia (71 ms) than in controls (52 ms), $F[1, 38] = 6.1$, $p < .05$, effect size Cohen’s $d = .78$.

Comparison between simultaneity/asynchrony discrimination and temporal order judgment The threshold for the temporal order judgment was significantly higher than for the simultaneity/asynchrony discrimination task, in healthy controls (by 11 ms, $F[1, 19] = 18.4$, $p < .001$, effect size Cohen’s $d = .88$) as well as in patients with schizophrenia (by 15 ms, $F[1, 19] = 6.7$, $p < .05$, effect size Cohen’s $d = .54$).

AX-CPT

Although patients made more errors than controls (8.7% vs. 7.1%, across conditions), no difference was significant ($F < 1$).

REFERENCES

- American Psychiatric Association 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.), American Psychiatric Press, Washington,DC.
- Bach, M. 1996. The 'Freiburg Visual Acuity Test' – Automatic measurement of visual acuity. *Optom. Vis. Sci.* 73, 49-53.
- Brainard, D.H. 1997. The Psychophysics Toolbox. *Spat. Vis.* 10, 433–436.
- Giersch, A., Lalanne, L., Corves, C., Seubert, J., Shi, Z., Foucher, J., Elliott M.A. 2009. Extended visual simultaneity thresholds in patients with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 35, 816–825.
- Kay, S.R., Opler, L.A., Fiszbein, A. 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–276.
- Lalanne, L., van Assche, M., Giersch, A. 2012. When predictive mechanisms go wrong: disordered visual synchrony thresholds in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 38, 506–513.
- Wylie, G.R., Clark, E.A., Butler, P.D., Javitt, D.C. 2010. Schizophrenia patients show task switching deficits consistent with N-methyl-d-aspartate system dysfunction but not global executive deficits: implications for pathophysiology of executive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 36, 585–594.

VU

NANCY, le 3 juillet 2015
Le Président de Thèse

NANCY, le 9 juillet 2015
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur R. SCHWAN

Professeur M. BRAUN

AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THÈSE/7024

NANCY, le 16 juillet 2015

Le Président de l'Université de Lorraine

Pierre MUTZENHARDT

DISCRIMINATION DES ÉVÉNEMENTS DANS LE TEMPS

Étude comportementale comparative chez des patients atteints de schizophrénie

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Contexte : La discrimination des événements dans le temps et la capacité à les ordonner sont essentielles dans de nombreuses fonctions cognitives. La schizophrénie est une pathologie fréquente, qui fait l'objet de nombreuses recherches, mais peu ont exploré cet aspect. Cette étude s'intéresse aux troubles de la perception de la continuité du temps rapportés par les patients atteints de schizophrénie. De récentes études suggèrent que les patients ont des difficultés à suivre les événements dans le temps. Cependant, ces précédents résultats concernent des asynchronies très courtes, inférieures à 20 ms.

Objectif : L'objectif de notre travail est d'étudier, chez des patients atteints de schizophrénie, la capacité de détecter une asynchronie et de juger de l'ordre temporel pour des asynchronies plus importantes.

Méthode : Nous avons étudié la perception temporelle pour des asynchronies plus importantes, en comparant, chez 20 patients schizophrènes et 20 témoins, une tâche de discrimination « simultanéité » / « asynchronie » et une tâche de jugement d'ordre temporel. Deux rectangles sont présentés sur un écran de façon simultanée ou asynchrone (de 24 à 96 ms). Les sujets doivent discriminer, dans une première tâche, l'ordre d'apparition des rectangles, et dans une deuxième, s'ils sont apparus de façon simultanée ou non.

Résultats : Les témoins présentent des résultats similaires entre les deux tâches pour des asynchronies supérieures à 50 ms. Les patients montrent plus de difficultés durant la tâche de jugement d'ordre, par rapport à la seconde tâche, pour les asynchronies les plus fortes (72 et 96 ms), clairement perceptibles.

Discussion / Conclusion : Les difficultés des patients à suivre les événements dans le temps peuvent affecter leur perception de l'environnement et leur implication dans les actions et interactions de la vie quotidienne.

TITRE EN ANGLAIS: DISCRIMINATION OF EVENTS IN TIME
Comparative behavioral study at patients reached by schizophrenia

THESE : PSYCHIATRIE – ANNÉE 2015

MOTS CLEFS : Schizophrénie, temps, jugement d'ordre, synchronie, fenêtre temporelle, perception temporelle.

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LÈS- NANCY Cedex
