



Thèse

2024

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

La prise de décision basée sur l'effort dans la schizophrénie

Côte-Real, Sara

How to cite

CÔRTE-REAL, Sara. La prise de décision basée sur l'effort dans la schizophrénie. Doctoral Thesis, 2024. doi: [10.13097/archive-ouverte/unige:180592](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:180592)

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:180592>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:180592](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:180592)

Section de Médecine Clinique
Département Psychiatrie
Service de psychiatrie adulte

Thèse préparée sous la direction du Professeur Stefan Kaiser

" La prise de décision basée sur l'effort dans la schizophrénie "

(Effort-based decision making in schizophrenia)

Thèse présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Sara LOURENÇO CÔRTE-REAL MIRA

de
Lisbonne (Portugal)

Thèse n° 11246

Genève

Avril 2024



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Sara LOURENÇO CÔRTE-REAL MIRA

originnaire Lisbonne, Portugal

Intitulée :

**La prise de décision basée sur l'effort dans la
schizophrénie**

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par-là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 4 octobre 2024

Thèse n° 11246|

Antoine Geissbühler

Doyen

Remerciements

Je remercie le Professeur Kaiser pour m'avoir guidée et avoir assuré ma supervision dans la réalisation de cette thèse.

Je remercie aussi son équipe pour leur soutien et en particulier Mariia Kaliuzhna pour son aide.

Table des matières

1	Résumé.....	7
2	Introduction	9
2.1	La schizophrénie : évolution du concept	9
2.2	Symptomatologie.....	9
2.3	Symptômes négatifs.....	9
2.3.1	Classification et définitions	10
2.3.2	Évaluation des symptômes négatifs	11
2.4	Prise de décision basée sur l'effort	12
2.4.1	Études sur la prise de décision basée sur l'effort dans la schizophrénie.....	13
2.4.2	La prise de décision basée sur l'effort comme biomarqueur	15
3	Objectifs et hypothèses	16
4	Matériels et méthodes.....	16
4.1	Procédure.....	16
4.2	Participants	17
4.2.1	Recrutement	17
4.2.2	Critères d'inclusion.....	17
4.2.3	Critères d'exclusion.....	18
4.3	Conception de l'étude.....	18
4.3.1	Évaluation de la psychopathologie et de la cognition	18
4.3.2	Tâche.....	20
4.4	Analyse des données.....	24
4.4.1	Points d'indifférence	24
4.4.2	Valeur subjective.....	25
4.4.3	Aire sous la courbe (AUC)	25
4.4.4	Statistiques.....	26
5	Résultats.....	27
5.1	Échantillon final.....	27
5.2	Caractéristiques de l'échantillon	28
5.2.1	Caractéristiques du groupe, concernant tous les individus.....	28
5.2.2	Variables cliniques et évaluation psychopathologique dans l'échantillon complet de patients	29
5.3	Performance de la tâche à T1	31
5.4	Effort discounting.....	32
5.5	Évaluations subjectives de l'effort, de la récompense et de leurs combinaisons	34

5.6	Association des covariables avec l'effort discounting dans l'échantillon complet de participants	38
5.7	Association entre l'effort discounting et les variables cliniques dans l'échantillon complet de patients T1	38
5.7.1	Association entre l'effort discounting et les symptômes négatifs.....	38
5.7.2	Association des covariables cliniques avec l'effort discounting	38
5.7.3	Association du fonctionnement avec l'effort discounting	38
5.7.4	Association des scores de motivation avec l'effort discounting.....	38
5.8	Corrélations entre les évaluations subjectives, l'effort discounting (AUC) et les paramètres de la tâche.....	39
5.9	T1 versus T2	39
5.10	Analyses excluant les valeurs aberrantes (outliers).....	42
5.11	Analyse incluant uniquement les participants dont le valeur subjective à 40% d'effort (VS1) est supérieur ou égale à la valeur subjective à 100% d'effort (VS4)	42
6	Discussion.....	42
6.1	Différence entre les témoins et les patients.....	43
6.2	Corrélation avec les symptômes négatifs	43
6.3	Comparaison avec les études précédentes	43
6.4	Reproductibilité des résultats entre les centres	46
6.5	Stabilité des résultats dans le temps	47
6.6	Limites de l'étude.....	47
7	Conclusion.....	48
8	Bibliographie	49

1 Résumé

La schizophrénie est un trouble psychiatrique caractérisé par une présentation hétérogène qui comprend des symptômes positifs, des symptômes négatifs, des troubles neurocognitifs, une désorganisation et des symptômes thymiques. La présente étude se focalise sur les symptômes négatifs, et ses deux domaines, le domaine expressif et le domaine motivationnel, qui à l'heure actuelle n'ont pas de méthodes d'évaluation totalement satisfaisantes et pour lesquels des meilleures mesures, comme des biomarqueurs comportementaux, sont nécessaires.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'utilisation de la prise de décision basée sur l'effort comme un potentiel biomarqueur pour les symptômes négatifs et en particulier le domaine motivationnel, à l'aide d'une tâche d'effort utilisant une poignée de main. Nous émettons comme hypothèses que notre tâche peut différencier les patients atteints de schizophrénie des témoins sains, avec une performance à la tâche plus faible chez les patients que chez les témoins ; que l'effort discounting (processus par lequel la valeur subjective d'une récompense diminue à mesure que l'effort requis pour obtenir la récompense augmente) est associée aux symptômes négatifs et principalement au sous-domaine de l'apathie ; que ces résultats sont reproductibles d'un centre à l'autre et sont stables sur une période de 3 mois. Une étude longitudinale a été menée dans deux centres (Genève et Berlin) avec un total de 99 patients souffrant de schizophrénie et 67 témoins sains à l'admission ; une tâche comportementale d'effort impliquant des choix entre fournir un effort physique pour une récompense plus élevée ou recevoir une récompense minimale sans effort a été utilisée, avec des évaluations à l'admission (T1) et 3 mois plus tard (T2).

Contrairement aux attentes, bien que la prise de décision basée sur l'effort ait été explorée comme un potentiel biomarqueur, cette étude n'a pas confirmé son utilité dans la différenciation des patients schizophrènes et des témoins, ni dans son association avec les symptômes négatifs. Les résultats étaient stables dans les temps et reproductibles dans les centres. Ces résultats soulignent l'importance de la recherche continue pour développer des biomarqueurs fiables dans le domaine complexe de la schizophrénie.

Schizophrenia is a psychiatric disorder characterized by a heterogeneous presentation that includes positive symptoms, negative symptoms, neurocognitive disturbances, disorganization, and mood symptoms. The present study focuses on negative symptoms, and its two domains, the expressive domain and the motivational domain, which at present do not have completely satisfactory evaluation methods and for which better measures, such as behavioural biomarkers, are necessary.

The primary objective of this study is to evaluate the use of effort-based decision making as a potential biomarker for negative symptoms, and particularly the motivational domain, using an effort task using a handshake. We hypothesize that our task can differentiate patients with schizophrenia from healthy controls, with lower task performance in patients than in controls; that effort discounting is associated with negative symptoms and mainly with the apathy subdomain; that these results are reproducible from one centre to another and are stable over a period of 3 months. The longitudinal study was conducted in two centres (Geneva and Berlin) with a total of 99 schizophrenia patients and 67 healthy controls at admission; a behavioural effort task involving choices between providing physical effort for a higher reward or receiving a minimal reward without effort was used, with assessments at intake (T1) and 3 months later (T2).

Contrary to expectations, although effort-based decision making has been explored as a potential biomarker, this study did not confirm its usefulness in differentiating schizophrenia patients and controls, nor in its association with negative symptoms. The results were stable over time and

reproducible over time. These results highlight the importance of continued research to develop reliable biomarkers in the complex field of schizophrenia.

2 Introduction

2.1 La schizophrénie : évolution du concept

La schizophrénie est un trouble qui touche environ 1 % de la population au cours de la vie et qui se caractérise par une hétérogénéité clinique tant au niveau de la symptomatologie que de l'évolution. (Andreasen 1987 ; Andreasen2000 ; Carpenter 1988). C'est probablement en raison de cette hétérogénéité que sa définition et ses critères de diagnostic ont subi de nombreux changements et ont évolué au fil du temps.

Compte tenu de la diversité des présentations cliniques et des symptômes de la schizophrénie, de nombreuses questions restent sans réponse, ce qui illustre l'importance de la recherche de meilleures méthodes d'évaluation et de l'étude d'éventuels biomarqueurs. Un biomarqueur est une caractéristique (une molécule, une structure physique ou une observation) qui est objectivement mesurée et évaluée en tant qu'indicateur de processus biologiques normaux, de processus pathogènes ou de réponse pharmacologique (Biomarkers Definitions Working Group 2001).

2.2 Symptomatologie

Dans le but d'apporter de la cohérence à la symptomatologie hétérogène de la schizophrénie, les chercheurs ont décidé au cours des années 1980 d'organiser les symptômes en deux groupes principaux : les symptômes positifs ou florides (délires et hallucinations) et les symptômes négatifs ou déficitaires (Andreasen 1987 ; Andreasen1982 ; Andreasen 1989), la désorganisation étant incluse dans l'un ou l'autre groupe (Mcglashan 1992) ou considérée comme un troisième groupe indépendant (Blanchard 2006). Il est rapidement apparu que les troubles cognitifs, tels que les déficits de la mémoire de travail, de l'attention, des fonctions exécutives, des capacités intellectuelles globales, du langage et de la mémoire (Heinrichs 1998 ; Fioravanti 2005 ; Fioravanti2012 ; Bilder 2000 ; Saykin 1994), auparavant inclus dans les symptômes négatifs, constituaient un groupe distinct de symptômes (Kirkpatrick 2006 ; Blanchard 2006 ; Harvey 2006).

Aujourd'hui, il est généralement admis que la schizophrénie se caractérise par des symptômes positifs, des symptômes négatifs et des déficits neurocognitifs, une désorganisation et des symptômes thymiques. (Lindenmayer 1995 ; White 1997 ; Blanchard 2006 ; Picardi 2012).

2.3 Symptômes négatifs

Cette étude se concentre sur les symptômes négatifs qui comprennent l'affect émoussé, l'alogie, l'asocialité, l'anhédonie et l'aboulie (Kirkpatrick 2006). Bien qu'ils aient déjà été décrits par Kraepelin et Bleuler, ce n'est que dans les années 1980 que l'attention s'est portée sur eux. (Kraepelin 1899 ; Bleuler 1911 ; Andreasen 1989).

Ils semblent être présents très tôt, avec une prévalence qui augmente dans les phases subaiguës de la maladie et qui domine la présentation clinique dans les stades plus avancés de la schizophrénie. (McGlashan 1992) En outre, les symptômes négatifs ont été fortement associés à un mauvais résultat fonctionnel à moyen et long terme et à une qualité de vie réduite (Fervaha 2014a ; McGlashan 1992 ; Strauss 2013 ; Kirschner 2017) ainsi qu'à un fonctionnement prémorbide inférieur. Malgré la

pertinence clinique des symptômes négatifs, les traitements actuellement disponibles n'ont pas montré d'effet significatif sur leur réduction (Arango 2004 ; Keefe 2007). Le manque actuel de compréhension des mécanismes sous-jacents aux symptômes négatifs et de mesures objectives de ces mécanismes peut contribuer à la difficulté de trouver des traitements ciblant ce groupe de symptômes.

2.3.1 Classification et définitions

Les symptômes négatifs peuvent être classés de deux manières : en fonction de leur étiologie ou des domaines symptomatiques.

Dans le premier cas, en ce qui concerne la distinction causale, ils peuvent être considérés comme primaires, intrinsèques à la schizophrénie avec une étiologie inconnue ; ou secondaires à une étiologie connue, comme les symptômes positifs (p. ex. être trop persécuté pour quitter la maison ou s'engager dans des activités), la dépression (qui peut causer l'aboulie ou l'anhédonie), les effets secondaires des médicaments (les antipsychotiques peuvent ralentir la pensée et l'activité), la privation sociale (être socialement exclu en raison de la maladie), et l'abus de substances (Carpenter 1985 ; Kirkpatrick 2014).

Dans le second cas, celui de la classification par domaines, la catégorisation en deux domaines acceptée comme un consensus grâce au NIMH-MATRICES trouve son origine dans des études d'analyse factorielle de la Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Blanchard 2006 ; Sayers 1996). Ces études ont montré que les symptômes négatifs peuvent être regroupés en deux domaines ou dimensions principaux : l'apathie (également appelée facteur expérientiel) et l'expression diminuée (ou facteur expressif) (Kirkpatrick 2006 ; Blanchard 2011 ; Kirkpatrick 2014 ; Foussias 2010 ; Marder 2017). Ces domaines et chacun des cinq symptômes sont associés de manière différentielle à des variables cliniques, ainsi qu'à différents corrélats étiologiques, fonctionnels ou de traitement (Kaiser 2017 ; Strauss 2013 ; Blanchard 2006).

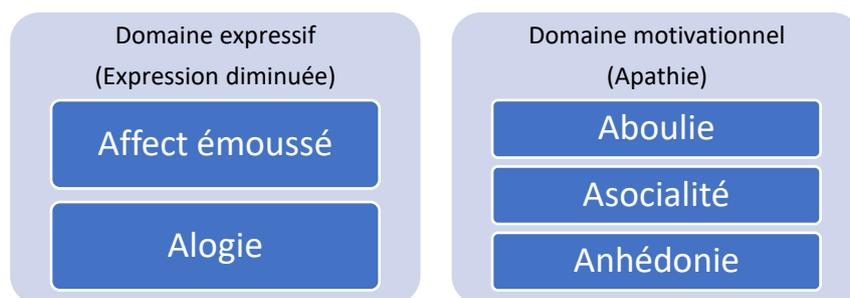


Figure 1 - Symptômes négatifs de la schizophrénie et leur structure par domaine. La présente étude se concentre sur les symptômes négatifs liés à la motivation.

L'expression diminuée ou domaine expressif peut être définie comme une diminution de l'expression extérieure de l'émotion avec un émoussement des affects et de la pauvreté du discours avec de l'alogie (Kaiser 2017).

L'affect émoussé représente une diminution de la capacité à exprimer des émotions (Kirkpatrick 2011 ; Andreasen 2000 ; Andreasen 1984) et comporte trois composantes : une diminution de l'expression faciale, une diminution du langage corporel et une diminution de la modulation du volume, de la

tonalité et de la vitesse d'élocution (Kirkpatrick 2006). Elle n'inclut pas l'expérience subjective d'une diminution de la gamme des émotions et peut être évaluée par l'observation de l'expression des émotions. La pathogenèse hypothétique de l'affect émoussé comprend des anomalies dans l'identification des émotions, la discrimination et la perception des indices sociaux non verbaux ou des déficits dans l'activité motrice (Marder 2017).

L'alogie signifie "absence de mots" et se définit comme une réduction de l'élaboration spontanée dans l'expression extérieure de la parole (Horan 2011 ; Marder 2017). Son évaluation est basée sur la production du discours du patient pendant l'entretien clinique et la tendance à donner des réponses courtes ou monosyllabiques aux questions. Le mécanisme sous-jacent pourrait être des troubles cognitifs tels que la difficulté à récupérer des informations en mémoire (Marder 2017).

Le domaine de l'apathie, également appelé amotivation ou domaine expérientiel, comprend les déficits de motivation et de plaisir, qui se manifestent par des symptômes tels que l'aboulie, l'asocialité et l'anhédonie (Kaiser 2017).

L'aboulie peut être définie comme un manque de motivation et d'intérêt, ainsi qu'une diminution de l'initiation et de la persistance d'une activité orientée vers un but (Andreasen 1982 ; Marder 2017). Elle a été suggérée comme le symptôme négatif le plus fortement associé à la détresse subjective (Selten 2000) et peut affecter un large éventail d'activités telles que l'activité académique ou professionnelle, les loisirs ou les soins personnels. Son évaluation ne doit pas se limiter au comportement observé, mais inclure une diminution subjective du désir et de l'intérêt pour les activités orientées vers un but (Marder 2017). Les mécanismes sous-jacents à ces déficits peuvent être liés à une altération des fonctions cognitives, entravant la capacité à se souvenir d'expériences agréables antérieures, ou à des déficits dans l'anticipation des récompenses ou l'évaluation des efforts (Barch 2010 ; Marder 2017).

L'anhédonie est la diminution de la capacité à éprouver du plaisir. Elle peut être divisée en deux aspects distincts : l'anhédonie de consommation qui consiste en une expérience réduite du plaisir provenant d'activités agréables en cours et qui semble être relativement intacte dans la schizophrénie, et l'anhédonie d'anticipation qui est une capacité réduite à anticiper le plaisir futur et qui a été liée à la psychose (Kaiser 2017 ; Marder 2017 ; Kring 2008 ; Horan 2006 ; Thomsen 2015).

L'asocialité est actuellement définie comme le retrait des contacts sociaux qui découle de l'indifférence ou du manque de désir de socialisation (Kirkpatrick 2011 ; Marder 2017) et non l'absence de socialisation pour d'autres raisons (comme l'anxiété) (Marder 2017).

Puisque l'apathie semble être plus liée à un mauvais résultat fonctionnel que l'expression diminuée, (Sayers 1996 ; Green 2012 ; Horan 2006 ; Strauss 2013 ; Marder 2017), la compréhension des symptômes négatifs expérientiels est particulièrement intéressante et est au centre de l'étude actuelle, bien que l'étude des deux dimensions de symptômes négatifs soit essentielle.

2.3.2 Évaluation des symptômes négatifs

De nombreux instruments ont été utilisés pour mesurer les symptômes négatifs dans la schizophrénie, tels que les échelles d'auto-évaluation et d'hétéro-évaluation comme la Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) et la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Cependant, ces méthodes d'évaluation ont montré de multiples limites car elles ne reflètent pas la compréhension actuelle des symptômes négatifs, elles ne discriminent pas clairement un symptôme négatif d'un autre et elles ont tendance à se concentrer sur le comportement et la performance observés en négligeant

l'expérience subjective du patient (Sayers 1996 ; Andreasen 1982 ; Andreasen 1989 ; Marder 2017 ; Blanchard 2011 ; Blanchard 2006 ; Horan 2006).

Pour ces raisons, après le consensus NIMH-MATRICES en 2005 (Kirkpatrick 2006), deux nouvelles échelles ont été créées : la Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS) et la Brief Negative Symptom Scale (BNSS), (Blanchard 2011). La BNSS a supprimé certains éléments qui ne sont plus considérés comme faisant partie du concept de symptôme négatif (tels que l'inattention, le blocage, l'affect inapproprié). Elle reflète l'organisation en deux domaines des symptômes négatifs, tout en respectant l'évaluation des cinq symptômes. Elle comprend des items distincts pour le comportement observé et l'expérience interne et différencie l'anhédonie anticipée de l'anhédonie consommée (Kirkpatrick 2011). En ce qui concerne le domaine expérientiel sur lequel nous nous concentrons, dans la BNSS, il est évalué en tenant compte à la fois de l'intensité et de la fréquence des activités agréables de la semaine écoulée, mais aussi de l'intensité attendue du plaisir futur (Marder 2017).

Bien que ces nouvelles échelles aient contribué à l'amélioration de l'évaluation des symptômes négatifs, le développement d'autres moyens d'évaluation susceptibles de fournir une meilleure compréhension et une évaluation fiable des symptômes négatifs et d'aider à différencier davantage les comportements objectifs et l'expérience subjective est justifié (Horan 2006 ; Marder 2017).

2.4 Prise de décision basée sur l'effort

Pour trouver de meilleurs moyens d'évaluer et de mesurer les symptômes négatifs, leur compréhension et celle de leurs mécanismes est essentielle.

Un mécanisme potentiel des troubles de la motivation dans la schizophrénie est celui du traitement de la récompense et du calcul coût-effort, car la motivation à poursuivre un comportement provient de la capacité à anticiper la récompense et le plaisir attendus de ce comportement (Marder 2017). Une explication derrière les troubles motivationnels dans cette maladie est que les patients présentent des déficits dans le calcul du coût de l'effort qui les empêchent d'estimer avec précision si les bénéfices associés à une action l'emportent sur les "coûts" nécessaires pour les obtenir (c'est-à-dire l'effort physique ou mental) (Shenhav 2013 ; Walton 2007).

Dans la prise de décision orientée vers un but (ou récompense), les actions sont exécutées parce qu'elles sont censées produire un résultat positif. Une certaine flexibilité pour explorer d'autres actions potentiellement plus gratifiantes est nécessaire. Cela peut être obtenu en utilisant une représentation interne de l'environnement et de la récompense attendue d'une action pour guider les décisions, contrairement à ce qui se passe dans les comportements habituels, dans lesquels une action continue d'être exécutée même si le résultat n'est pas désiré (Balleine 2010 ; Dolan 2013 ; Strauss 2014a ; Kring 2014).

Le calcul coût-effort et la décision basée sur l'effort peuvent donc être impliquées dans la motivation et prend en compte plusieurs paramètres. Le premier est l'évaluation et la représentation de la récompense, le deuxième le coût de l'effort demandé (Shenhav 2013 ; Walton 2007 ; Barch 2010). Le traitement de la récompense semble avoir différentes composantes, notamment une composante hédonique (plaisir consommatoire) et une composante motivationnelle (plaisir anticipé) (Thomsen 2015 ; Kring 2014). La valeur attribuée à une récompense dépend à la fois de l'ampleur de la récompense, de la probabilité de la recevoir et du besoin qu'on en a (quelqu'un qui a besoin d'argent valorisera davantage les petits montants). Une fois la valeur de la récompense établie, la

représentation de cette valeur doit être maintenue suffisamment longtemps pour que l'on puisse agir en conséquence (Green 2015).

Par la suite, le coût subjectif de l'effort est calculé. La prise de décision basée sur l'effort repose sur le calcul de l'effort qui permet à un participant de déterminer le coût de l'engagement dans les actions nécessaires pour obtenir un résultat, et si le résultat attendu en vaut la peine (Green 2015).

Enfin, la relation entre l'effort demandé et la récompense attendue est évaluée (Green 2015).

En fait, la capacité à intégrer l'effort et le plaisir anticipé d'une récompense est essentielle pour planifier et exécuter un comportement orienté vers un but, c'est-à-dire des actions visant à atteindre le résultat valorisé (Kring 2014). Cela explique pourquoi les dysfonctionnements des processus qui sous-tendent le comportement orienté vers un but peuvent être à l'origine de symptômes motivationnels négatifs qui influencent les choix et la prise de décision (Barch 2010 ; Strauss 2014a).

Les tâches de prise de décision basée sur l'effort mesurent l'effort qu'une personne est prête à fournir pour un niveau de récompense donné. Les tâches utilisées pour évaluer le calcul de l'effort exigent un effort de plus en plus important, soit cognitif soit physique, pour obtenir une gamme de récompenses monétaires et les participants ont le choix entre un effort plus important pour une récompense plus importante ou un effort moins important pour une récompense moindre. L'objectif est de trouver le point à partir duquel le participant n'est plus disposé à faire d'efforts pour obtenir la récompense offerte (Marder 2017).

2.4.1 Études sur la prise de décision basée sur l'effort dans la schizophrénie

La présente étude se concentre sur la prise de décision basée sur l'effort en tant que biomarqueur comportemental possible pour les symptômes négatifs de la schizophrénie et en particulier le domaine de la motivation.

Des dysfonctionnements dans les processus décrits ci-dessus peuvent être à l'origine des symptômes négatifs motivationnels (Barch 2010 ; Strauss 2014a). On a émis l'hypothèse que les calculs effort-coût seraient altérés dans la schizophrénie, empêchant les patients d'estimer avec précision si les bénéfices associés à une action sont supérieurs aux coûts (efforts) nécessaires pour les obtenir, et les rendant ainsi incapables de planifier une action orientée vers un but. En effet les symptômes négatifs ont été systématiquement associés à un dysfonctionnement du traitement de la récompense. Des études montrent que la composante hédonique est intacte dans la schizophrénie (Strauss 2014b ; Gold 2008). Par contre, les patients atteints de schizophrénie présentent une diminution de l'anticipation de la récompense, ce qui peut être le mécanisme derrière la motivation à rechercher des récompenses (Hager 2015). Si les patients sont incapables d'anticiper le plaisir lié à une expérience potentiellement gratifiante, ils seront beaucoup moins enclins à s'engager dans de telles activités, ce qui pourrait expliquer le retrait social et la pauvreté d'activité ressentis par les patients au quotidien. Ils seront aussi moins inclinés à fournir un effort s'il y a moins de perception des récompenses en raison de la déficience de la représentation et de la maintenance de celle-ci.

Parallèlement, il se peut que même lorsque les personnes atteintes de schizophrénie sont capables de générer ou de maintenir des représentations de la motivation, les alternances dans le calcul de l'évaluation de l'effort par rapport à la récompense peuvent inhiber le développement de plans d'action orientés vers un but (Kring 2014). En effet, des études montrent que les patients schizophrènes seraient moins enclins à explorer différentes alternatives de réponse, ce qui peut aussi expliquer le moindre engagement dans un comportement de recherche de plaisir et la persistance

dans des choix qui conduiront à certaines récompenses, même lorsque de nouvelles récompenses peuvent être disponibles (Strauss 2014a). Par conséquent, l'effort discounting, cet-à-dire le processus par lequel la valeur subjective d'une récompense diminue à mesure que l'effort requis pour obtenir la récompense augmente, peut être une mesure de l'apathie : plus les patients sont apathiques, moins ils sont disposés à faire des efforts pour obtenir une récompense. Si les personnes atteintes de schizophrénie sont effectivement moins performantes dans les tâches de prise de décision basées sur l'effort, cela pourrait être dû à plusieurs facteurs différents : l'altération du plaisir anticipé pourrait les conduire à dévaluer la récompense et donc à être moins susceptibles d'essayer de l'obtenir, ce qui expliquerait l'amotivation ; ou peut-être qu'elles surévaluent l'effort demandé (Strauss 2014a ; Horan 2006 ; Green 2015 ; Kring 2014).

De nombreuses études ont été menées au cours des dernières décennies pour déterminer si les calculs du "coût de l'effort" sont altérés dans la schizophrénie. Différentes tâches ont été utilisées, telles que des paradigmes de décision binaire, moins d'effort/faible récompense versus effort élevé/récompense plus élevée ; ou des tâches de ratio progressif, où le nombre de réponses requises pour obtenir une récompense augmente avec le temps, le point de rupture étant le nombre de réponses qu'une personne est prête à compléter pour la récompense (Hartmann 2018).

Les tâches testent également différents types d'efforts, en se concentrant soit sur l'effort cognitif, soit sur l'effort physique (Culberth 2018 ; Green 2015 ; Hartmann 2018). Jusqu'à présent, la plupart des études se sont concentrées sur l'effort physique en utilisant des paradigmes de pression de bouton (Fervaha 2013 ; Barch 2014 ; Treadway 2015 ; Gold 2013) ou des tâches d'effort de préhension (Docx 2015 ; Hartmann 2015).

Cependant, les résultats de ces tâches semblent incohérents : certaines études montrent que, lors de la prise de décision, les patients atteints de schizophrénie surestiment les coûts de l'effort par rapport aux récompenses attendues, tandis que d'autres ne le font pas.

En ce qui concerne les tâches binaires de pression de bouton, plusieurs études ont montré des preuves cohérentes d'une déficience dans la schizophrénie, les patients choisissant des tâches difficiles moins fréquemment que les témoins, à des niveaux de récompense monétaire et de probabilité plus élevés (Gold 2013 ; Fervaha 2013 ; Wolf 2014 ; Hartmann 2015 ; Horan 2015 ; Treadway 2015 ; Barch 2014 ; McCarthy 2017 ; Huang 2016). Une exception cependant : une étude de Strauss et al. qui n'a pas trouvé de différence entre les patients et les témoins, mais a trouvé une corrélation entre moins de choix d'effort et la sévérité des symptômes motivationnels (Strauss 2016).

L'association entre des performances plus faibles dans les tâches et les symptômes négatifs a également été contradictoire : dans certains cas, une corrélation avec les symptômes négatifs a été trouvée (Gold 2013 ; Treadway 2015), en particulier avec l'apathie (Barch 2014 ; Strauss 2016), dans d'autres cas aucune corrélation n'a été trouvée (Fervaha 2013 ; Fervaha 2015 ; Huang 2016 ; Horan 2015) ; dans un cas une corrélation opposée (plus d'apathie signifiant plus de choix d'effort) a été décrite (McCarthy 2017). Certaines études ont également mis en évidence une corrélation avec les troubles cognitifs (Gold 2013 ; Horan 2015) ou avec le fonctionnement (Strauss 2016 ; Barch 2014 ; Horan 2015).

En ce qui concerne le paradigme de la poignée de main, les résultats ont été encore moins cohérents jusqu'à présent. Alors que l'étude de Wang et al. (Wang 2016) décrit une moindre répartition de l'effort chez les patients par rapport aux témoins sains et que celle de Horan et al. décrit un effet de tendance pour différencier les deux groupes (Horan 2015), d'autres n'ont trouvé aucune différence entre les deux groupes. Une association entre une moindre dépense d'effort et l'apathie a été trouvée

par Hartmann et al. (Hartmann 2015) et par Wang et al. (Wang 2015). Seuls Horan et al. ont décrit une association avec les troubles cognitifs (Horan 2015).

Les résultats mitigés de ces études peuvent s'expliquer par la variabilité des méthodologies. Les critères d'inclusion et d'exclusion ont légèrement changé d'une étude à l'autre. Certaines tâches faisaient varier la probabilité d'obtenir la récompense, tandis que d'autres ne le faisaient pas. Le nombre d'essais, les niveaux d'effort ou les récompenses utilisés étaient très variables. Quelques études comportaient un titrage individuel et une mesure de la fatigue, mais pas toutes. Même les échelles utilisées pour quantifier les symptômes n'étaient pas toujours les mêmes.

Par conséquent, pour comprendre si le calcul de l'effort est effectivement altéré dans la schizophrénie, d'autres études sont nécessaires, de préférence en reproduisant la même méthodologie pour évaluer la cohérence.

2.4.2 La prise de décision basée sur l'effort comme biomarqueur

Comme indiqué ci-dessus, les méthodes actuelles d'évaluation des symptômes négatifs ne sont pas totalement satisfaisantes. Une solution possible pour mesurer précisément les symptômes négatifs serait d'utiliser des biomarqueurs comportementaux.

Les mesures objectives du traitement anticipé du plaisir (sous forme de récompense) et du coût (effort) ainsi que l'évaluation relative de la combinaison effort-récompense, comme la prise de décision basée sur l'effort, constituent des marqueurs comportementaux potentiels (Thomsen 2015).

Un biomarqueur doit obéir à trois principes : être fortement associé à la variable clinique qu'il est censé mesurer, être reproductible d'un centre à l'autre et rester stable dans le temps. Idéalement, il devrait également refléter une physiopathologie sous-jacente, en particulier dans une maladie présentant une telle hétérogénéité clinique que la schizophrénie (Weickert 2013 ; Scarr 2015 ; Kapur 2012).

En identifiant des populations homogènes, un biomarqueur peut permettre un diagnostic plus affiné (Weickert 2013 ; Scarr 2015 ; Kapur 2012), être utilisé dans une phase prodromique pour prédire qui développera la maladie, permettant une intervention précoce ou un choix de traitement ciblé individuellement pour en améliorer l'efficacité et conduisant à un meilleur résultat (Weickert 2013 ; Martins-de-souza 2013).

3 Objectifs et hypothèses

Notre objectif principal dans cette étude est d'évaluer si la prise de décision basée sur l'effort peut être considérée comme un biomarqueur fiable pour les symptômes négatifs, en particulier le domaine de l'apathie, à l'aide d'une tâche utilisant une poignée de main.

Pour ce faire, nous devons vérifier si la prise de décision basée sur l'effort, telle qu'évaluée par notre tâche, obéit aux trois principes des biomarqueurs décrits ci-dessus. Par conséquent, nous avons (1) comparé l'effort discounting chez des patients atteints de schizophrénie et chez des témoins sains, et nous émettons l'hypothèse que la performance à la tâche, sous la forme de l'effort discounting, est plus faible chez les patients que chez les témoins ; (2) déterminé si les déficits dans la prise de décision basée sur l'effort sont associés aux symptômes négatifs de la schizophrénie, avec l'hypothèse que l'effort discounting est associée aux symptômes négatifs de la schizophrénie et principalement au sous-domaine de l'apathie ; (3) comparé les résultats dans deux centres différents avec le hypothèse que la différence entre les patients et les témoins et l'association entre le marqueur neurocomportemental et l'apathie est reproductible d'un centre à l'autre (Genève et Berlin) ; (4) comparé les résultats à deux moments différents, avec l'hypothèse que la différence entre les patients et les témoins et l'association avec l'apathie sont stables sur une période de 3 mois.

Un objectif secondaire est d'évaluer si les déficits dans la prise de décision basée sur l'effort sont liés à d'autres symptômes (symptômes positifs, désorganisation, dépression, troubles cognitifs, motivation et fonctionnalité). Nous avons également évalué la perception subjective de l'effort, de la récompense et de la combinaison de différents niveaux d'effort et de récompense.

4 Matériels et méthodes

4.1 Procédure

Pour tester notre hypothèse, les performances des patients dans la tâche comportementale ont été comparées à celles de participants témoins sains appariés participant à la même tâche.

Avant l'étude, nous avons calculé le nombre de participants nécessaires pour observer des corrélations solides entre la performance à la tâche d'effort et la psychopathologie. L'analyse de puissance a montré que pour obtenir une puissance de 0.8, en visant une taille d'effet moyenne (0.4), pour les corrélations de Pearson à deux tailles entre la tâche et les niveaux de symptômes, nous avons besoin d'au moins 46 participants avec le diagnostic d'une schizophrénie ou d'un trouble apparenté. Ces résultats ont été pris en compte lors du choix de la taille de notre échantillon.

L'étude a été soumise aux comités d'éthique de la recherche locaux (à Genève et à Berlin), qui l'ont approuvée. En outre, avant de participer à l'étude, tous les participants ont donné leur consentement éclairé par écrit.

Il convient de noter que ces personnes participaient à une étude plus vaste sur différents biomarqueurs comportementaux et neuronaux possibles dans la schizophrénie. Cette étude comportait diverses tâches comportementales, dont celle présentée dans cette thèse.

4.2 Participants

Pour atteindre notre objectif principal et évaluer l'effort discounting chez les patients et la comparer à celle de témoins sains dans deux endroits différents, nous avons mené une étude longitudinale dans deux centres (Genève et Berlin). Cela nous a permis d'inclure un plus grand nombre de participants que la plupart des études précédentes. Au total, 107 patients atteints de schizophrénie (60 à Genève et 47 à Berlin) et 68 témoins sains (32 à Genève et 36 à Berlin) ont été recrutés. Nous avons recruté plus de patients que de témoins afin d'avoir une puissance suffisante pour les analyses corrélationnelles.

4.2.1 Recrutement

Les patients ont été recrutés dans les unités ambulatoires du département de psychiatrie des Hôpitaux universitaires de Genève et de l'hôpital universitaire de la Charité à Berlin. Les équipes de recherche ont contacté le personnel médical pour qu'ils identifient parmi leurs patients ceux qui répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion (voir ci-dessous) et qui acceptaient de participer à l'étude. Une première sélection a été effectuée sur la base des informations fournies par le psychiatre traitant et des dossiers cliniques, et le diagnostic a été confirmé par le Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Lecrubier 1997). Les patients éligibles pour l'étude ont ensuite été contactés pour une réunion préliminaire au cours de laquelle l'équipe a expliqué au participant la nature de l'étude, son objectif, les procédures, la durée prévue, les risques et bénéfices possibles, les désagréments potentiels qui pourraient en résulter, et l'a informé que sa participation était volontaire avec la possibilité de se retirer à tout moment pour n'importe quelle raison.

Quant aux participants témoins sains, ils ont été recrutés par voie publicitaire : des flyers ont été placés dans des lieux publics autorisés. Les candidats potentiels ont ensuite été contactés par les chercheurs pour la présélection et pour fournir les informations générales sur l'étude, comme indiqué ci-dessus.

Avant de donner leur consentement éclairé signé, les participants ont été encouragés à lire la fiche d'information et à poser des questions sur l'étude et sa procédure. Le consentement formel par la signature du formulaire de consentement approuvé par un participant a été obtenu avant la participation à toute procédure de l'étude.

Chaque participant a reçu 20 francs suisses (CHF) par heure à Genève et 10 euros (€) par heure à Berlin pour sa participation ainsi que pour les récompenses obtenues dans les tâches.

4.2.2 Critères d'inclusion

Les critères d'éligibilité pour participer à cette étude, tant pour les témoins sains que pour les patients atteints d'un trouble du spectre de la schizophrénie, étaient les suivants : (1) être âgé de 18 à 60 ans ; (2) avoir la capacité de donner un consentement éclairé.

En outre, les patients atteints d'un trouble du spectre de la schizophrénie devaient répondre à tous les critères suivants : (1) présenter un diagnostic clinique de schizophrénie, de trouble schizo-affectif ou de psychose non organique non spécifiée pouvant être confirmé par le MINI ; (2) être cliniquement stables selon le jugement de leur psychiatre traitant.

4.2.3 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion pour tous les participants étaient les suivants : (1) présenter des antécédents médicaux de neurochirurgie ou de troubles neurologiques, y compris l'épilepsie.

En outre, les patients étaient également exclus s'ils (1) présentaient d'autres troubles comorbides de l'axe I (en particulier un épisode dépressif majeur) ; (2) présentaient des symptômes psychotiques florides (tout item PANSS positif > 4) (Kay 1987) ; (3) avaient des effets secondaires extrapyramidaux significatifs tels que mesurés par l'échelle de St Hans (Gerlach 1993) ; (4) prenaient une dose quotidienne de benzodiazépines supérieure à 1mg d'équivalent lorazépam ; (5) avaient été hospitalisés ou avaient changé de médicaments deux semaines avant l'entrée dans l'étude.

Les participants sains ont été exclus s'ils présentaient : (1) un trouble psychiatrique de l'axe I au cours de leur vie (ce qui a été vérifié à l'aide du MINI) ; (2) des antécédents familiaux positifs de troubles psychotiques ; (3) une consommation actuelle de médicaments psychotropes.

4.3 Conception de l'étude

Après la réunion initiale destinée à vérifier l'éligibilité de chaque participant, en vérifiant les critères d'inclusion et d'exclusion, l'évaluation a comporté deux phases à deux moments différents : à l'admission (T1) et 3 mois plus tard (T2).

Chaque phase comprenait deux parties : (1) des entretiens cliniques pour une évaluation clinique et psychopathologique de la symptomatologie, du fonctionnement global et de la cognition ; (2) une tâche comportementale d'effort, au cours de laquelle les résultats de la performance de la tâche ont été mesurés.

4.3.1 Évaluation de la psychopathologie et de la cognition

Comme indiqué précédemment, la psychopathologie de chaque participant, tant dans le groupe de patients que dans le groupe de témoins, a été évaluée à l'aide d'échelles cliniques utilisées à la fois par les doctorants et les assistants de recherche formés existants. Le tableau 1 résume les échelles utilisées pour évaluer la psychopathologie au cours de l'étude.

Nous avons utilisé la Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS) pour évaluer les symptômes négatifs, positifs et de désorganisation de la psychose (Kay 1987). Les symptômes négatifs ont été calculés en additionnant les items N1, N2, N3, N4, N6, G7 ; les symptômes positifs ont été notés en utilisant les items P1, P3, P5, G9 ; et le facteur de désorganisation a été calculé en utilisant les items P2, N5, G11 (Wallwork 2012).

Pour évaluer les symptômes négatifs en général ainsi que les domaines de l'apathie et de la diminution de l'expression en particulier, nous avons utilisé la Brief Negative Symptoms Scale (BNSS) (Kirkpatrick 2011) et la Self-evaluation of Negative Symptoms (SNS) (Dollfus 2015) pour l'auto-évaluation des symptômes négatifs globaux et de l'apathie et de la diminution de l'expression en particulier.

Les deux domaines de symptômes négatifs, l'apathie et la diminution de l'expression, dans la BNSS ont été évalués selon la structure à deux facteurs proposée par les auteurs originaux : l'apathie comprenait l'anhédonie (intensité du plaisir pendant les activités ; fréquence des activités agréables ; intensité du plaisir attendu des activités futures), l'associabilité (comportement, expérience interne),

l'aboulie (comportement, expérience interne) ; la diminution de l'expression comprenait l'absence de détresse normale, l'affect émoussé (expression faciale et vocale et gestes expressifs) et l'alogie (quantité de discours et d'élaboration spontanée).

Les symptômes dépressifs ont été mesurés à l'aide de l'échelle de dépression de Calgary (CDS) (Addington 1990). L'échelle d'apathie de Marins pour les cliniciens (MAS) (Marins 1991) a été utilisée pour évaluer l'apathie ; le questionnaire sur les croyances amotivationnelles (ABQ) (Weissman 1978) a été utilisé pour évaluer la motivation et l'échelle d'intolérance à l'incertitude (IUS) pour évaluer les réactions émotionnelles, cognitives et comportementales aux situations ambiguës, les implications de l'incertitude et les tentatives de contrôle de l'avenir (Freestone 1994).

Le fonctionnement global a été mesuré à l'aide de l'échelle de performance personnelle et sociale (PSP) (Morosini 2000) et de l'échelle d'évaluation globale du fonctionnement (GAF) (Frances 1994). Pour évaluer la cognition, nous avons utilisé la Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) (Keefe 2004). Les effets secondaires extrapyramidaux ont été évalués à l'aide de l'échelle d'évaluation de St. Hans (SHRS) (Gerlach 1993). En ce qui concerne les symptômes extrapyramidaux, nous avons utilisé la moyenne totale de la dyskinésie, la moyenne totale de la maladie de Parkinson et les sous-échelles de la dystonie de l'échelle SHRS. Nous avons calculé la valeur moyenne de ces sous-échelles et l'avons utilisée pour les statistiques. Nous avons laissé de côté la sous-échelle d'akathisie car nous avons estimé qu'elle n'influencerait pas la mobilité de la partie supérieure du corps.

Les échelles ont été appliquées en français à Genève et en allemand à Berlin.

Tableau 1- Tableau récapitulatif des échelles utilisées pour évaluer les variables cliniques au cours de l'étude

Évaluation clinique et évaluation psychopathologique de la symptomatologie positive et négative

- BNSS (Brief Negative Symptoms Scale) pour les symptômes négatifs (apathie, expression diminuée, total)
 - PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia) pour les symptômes négatifs, positifs et de désorganisation
 - SNS (Self-evaluation of Negative Symptoms) pour l'auto-évaluation des symptômes négatifs (apathie, expression diminuée, total)
-

Autres symptômes psychiatriques/comportementaux

- CDS (Calgary Depression Scale for Schizophrenia) pour la dépression
 - IUS (Intolerance of Uncertainty Scale) pour la tolérance à l'incertitude
 - for intolerance of uncertainty
-

Tests cognitifs

- BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia)
-

Motivation

- MAS (Marins Apathy Scale for clinicians) pour l'apathie
 - ABQ (Amotivational Beliefs Questionnaire) pour l'amotivation
-

Fonctionnement global

- PSP (Personal and Social Performance scale)
 - GAF (Global Assessment of Functioning scale)
-

Symptômes extrapyramidaux

- SHRS (St. Hans Rating Scale)
-

Note : Pour le PANSS, les items N1, N2, N3, N4, N6, G7 ont été utilisés pour calculer les symptômes négatifs ; les items P1, P3, P5, G9 pour noter les symptômes positifs ; et le facteur de désorganisation a été calculé à l'aide des items P2, N5, G11.

4.3.2 Tâche

Nous avons utilisé une tâche simple de prise de décision basée sur l'effort physique, conçue par Hartmann et al. comme une version adaptée de la tâche d'effort discounting décrite par Treadway et al. (Hartmann 2015 ; Treadway 2009), qui est illustrée dans la figure 2. Cette tâche exige un effort cognitif minimal, ce qui permet de calculer dans quelle mesure l'effort physique seul dévalorise la récompense (Hartmann 2015).

Pour cette tâche, nous avons utilisé une poignée de main (Current Designs' fMRI grip force ; plage de mesure : 0-500 Newton) pour évaluer l'effort physique.

Avant la tâche, nous avons effectué deux essais de calibration consécutifs de 3.5 secondes chacun. Au cours de ces essais, les participants devaient serrer la poignée avec leur main dominante aussi fort que possible. L'objectif était de calculer la force/l'effort maximum de chaque participant. Aucun retour visuel de leur force de préhension n'a été donné à ce stade. En utilisant les données obtenues, nous avons calculé la contraction volontaire maximale (CVM) de chaque participant comme la valeur de force moyenne de la période 1-3.5 s de ces deux essais d'effort maximal ; les valeurs de contraction volontaire maximale les plus élevées correspondant à une force moindre. L'étalonnage individuel du niveau d'effort au cours de ces deux essais a permis de s'assurer que les participants étaient physiquement capables d'atteindre et de maintenir le niveau d'effort exigé dans l'expérience.

Ensuite, cinq essais d'entraînement ont eu lieu, afin que les participants puissent se familiariser avec la tâche et s'assurer qu'elle était comprise.

Par la suite, une série d'essais expérimentaux a commencé avec un minimum de 80 essais expérimentaux, divisés en deux blocs.

Au cours de chaque essai, les participants avaient le choix entre recevoir une petite somme d'argent par défaut de 1 CHF à Genève et de 0.5 € à Berlin sans fournir d'effort ou recevoir une somme d'argent plus importante en fournissant un certain effort physique en serrant la poignée. On leur a demandé de choisir entre les deux options et leur préférence (effort ou absence d'effort) a été révélée par leur choix d'appliquer (ou non) le pourcentage d'effort requis pour obtenir la récompense la plus élevée. Le temps imparti pour faire le choix n'était pas limité au cours de cette tâche.

Si les participants choisissaient l'option effort, ils devaient maintenir le niveau d'effort demandé pendant 3.5 s (effort effectif quantifié pour 2.5 s : 1-3.5 s) pour que l'essai soit considéré comme réussi et que le participant soit autorisé à obtenir la récompense. Si les participants ne parvenaient pas à maintenir le niveau d'effort requis malgré leur choix de déployer un effort, ils recevaient la petite récompense par défaut (identique à la récompense par défaut dans l'option sans effort). Cette mesure a été prise pour éviter tout effet de confusion lié à la perte et à l'aversion pour le risque, et donc pour isoler davantage la composante "effort". Cela pourrait être le cas puisque la récompense par défaut dans le choix de l'effort faible peut être perçue comme le point de référence pour la décision entre l'option de l'effort ou de l'absence d'effort, et le fait de ne recevoir aucune récompense malgré la tentative d'atteindre l'option de l'effort pourrait être perçu comme une perte monétaire. L'option avec effort pourrait donc être considérée comme risquée et empêcher les participants de choisir l'effort s'ils s'estimaient incapables d'atteindre le résultat requis, car la récompense serait moindre que dans le cas de l'option sans effort.

Si l'option sans effort était choisie, le participant n'avait qu'à attendre 3.5 secondes pour recevoir la récompense par défaut. La décision d'inclure un temps d'attente égal au temps nécessaire pour accomplir la tâche a été prise afin que le temps passé dans l'une ou l'autre option soit similaire, évitant ainsi une différence de coût en temps entre les deux options.

Comme le montre la figure 3, l'option sans effort était toujours récompensée par un montant par défaut de 1 CHF en Suisse ou de 0.5 € à Berlin. L'option avec effort consistait en différents niveaux d'efforts randomisés (40, 60, 80, 100% CVM) et une variation en termes de récompense (1.5, 2, 2.5, 3, 5 CHF ; 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2.5 €).

Chaque niveau d'effort était associé à un montant de récompense différent au cours de chaque essai, et chaque paire de combinaisons était présentée 4 fois de manière aléatoire, de sorte que la même paire d'options ne pouvait pas apparaître plus de 2 fois de suite. Si l'effort était atteint, les participants avaient une probabilité de 100 % de gagner la récompense. Tout au long de la tâche, les participants

recevaient un feedback visuel concernant le niveau d'effort requis et leur niveau d'effort, ainsi que la durée de l'essai.

Des essais supplémentaires ont eu lieu si le participant persistait dans son choix à un niveau d'effort donné (c'est-à-dire s'il choisissait toujours de fournir un effort ou s'il ne choisissait jamais de fournir un effort). Si, à un certain niveau d'effort, le participant choisissait toujours l'effort, il effectuait trois essais supplémentaires avec des récompenses plus faibles (1.20, 1.10 et 1.05 CHF ; 0.60, 0.55 et 0.52 €). Si l'effort n'était jamais choisi, trois essais supplémentaires avec des récompenses plus élevées (6, 7 et 10 CHF ; 3, 3.5 et 5 €) étaient effectués pour ce niveau d'effort (voir figure 3).

Ces essais supplémentaires n'étaient pas présentés de manière aléatoire, mais dans un ordre fixe : croissant lorsqu'il s'agissait de motiver le participant à choisir l'option avec effort et décroissant lorsqu'il s'agissait de l'inciter à choisir l'option sans effort. Un maximum de 12 essais supplémentaires, soit un maximum de 92 essais, a été autorisé par individu.

Cela a permis une déduction plus précise des indices d'effort discounting ("points d'indifférence" - montant de la récompense qui rend un individu indifférent entre l'option sans effort et l'option avec effort, voir section 3.4.1) car le maintien du même choix signifiait que les points d'indifférence individuels ne se trouvaient pas dans les options de récompense données.

À la fin de l'expérience, pour chaque participant, nous avons tiré au sort cinq essais terminés et payé le montant gagné.

Pour évaluer la fatigue potentielle, les participants devaient effectuer deux derniers essais d'étalonnage.

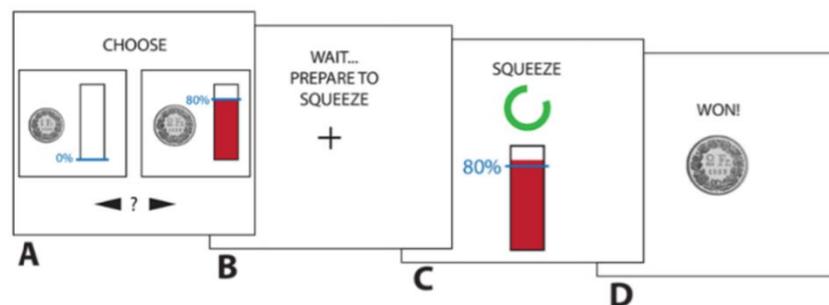


Figure 2 - Schéma de la tâche d'effort discounting. (A) Présentation des options de choix (sans limite de temps). (B) Croix de fixation (4 s). (C) Période d'effort (3.5 s). (D) Période de retour d'information (3 s). (Hartmann 2015).

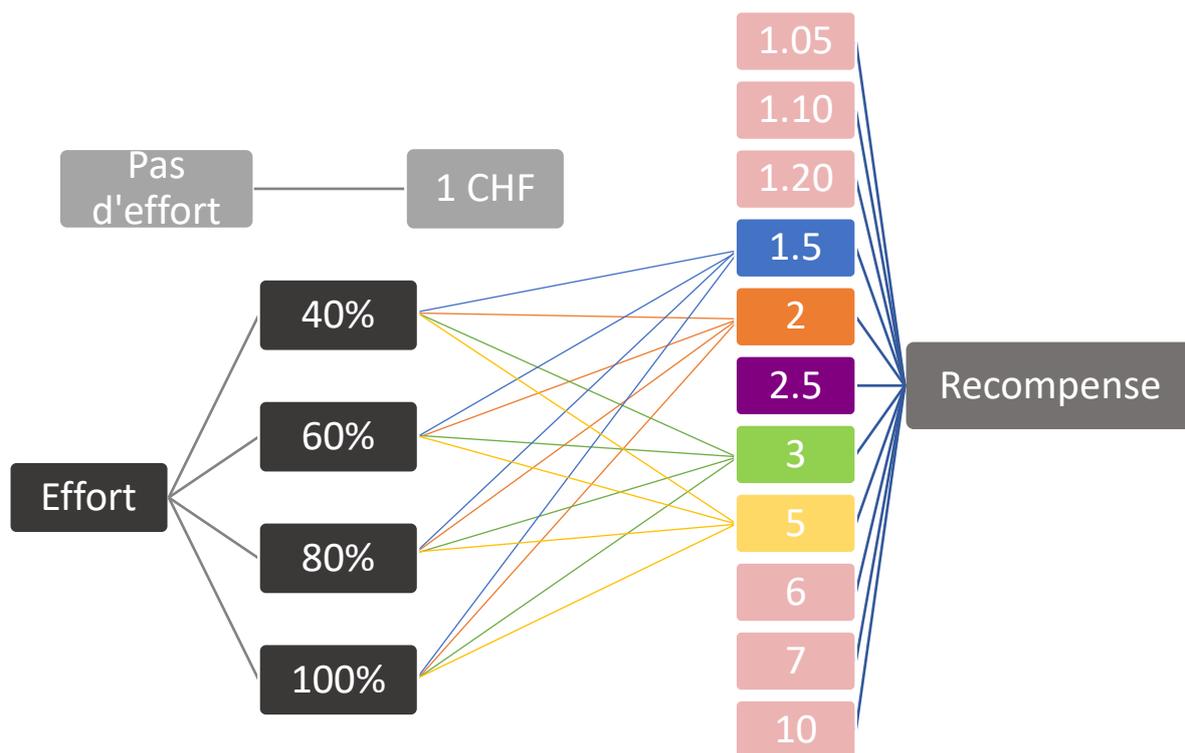


Figure 3 - Schéma des choix possibles présentés au cours de la tâche : option sans effort ou option avec effort. L'option sans effort était toujours récompensée par un montant par défaut de 1CHF/ 0.5€. L'option avec effort variait en fonction de l'effort demandé (40 %, 60 %, 80 % ou 100 %) et chaque niveau d'effort était associé quatre fois à chaque valeur de récompense (1.5, 2, 2.5, 3, 5 CHF/ 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2.5 €). Les montants des récompenses marqués en rose concernent les essais supplémentaires en cas de choix fixes (toujours sans effort ou choix avec effort). Les montants dans la figure correspondent aux montants utilisés à Genève et sont en CHF.

À la fin de la tâche, nous avons évalué la satisfaction et la valorisation de l'effort, de la récompense et de leur combinaison. Nous avons utilisé une Échelle Visuelle Analogique (EVA) cotée de 0 à 100. Nous avons posé des questions telles que "de "pas difficile du tout" à "très difficile", à quel point ce niveau d'effort était-il difficile ?" pour chaque niveau d'effort (40 %, 60 %, 80 % et 100 %) afin d'évaluer la difficulté perçue de l'effort. Par la suite, nous avons demandé "de "pas précieux du tout" à "très précieux", comment évaluez-vous cette récompense ?" pour une série de niveaux de récompense (0.05 ; 0.1 ; 0.2 ; 0.5 ; 1 ; 2 ; 5 ; 10 CHF et 0.02 ; 0.05 ; 0.1 ; 0.25 ; 0.5 ; 1 ; 2.5 ; 5 €) pour évaluer le degré de satisfaction des récompenses. Finalement, nous avons mesuré le degré d'avantage d'une série de combinaisons entre un niveau d'effort et une récompense, pour évaluer le degré de satisfaction des combinaisons entre les différents niveaux d'effort et les différentes récompenses (les combinaisons que les participants devaient évaluer sont présentées dans le tableau 2).

Tableau 2 - Choix présentés pour l'évaluation de la satisfaction au moyen d'une échelle visuelle analogique (EVA)

Choix	Niveau d'Effort	Recompense en CHF/€
1	40	1.5/0.75
2	40	2/1
3	40	2.5/1.25
4	40	3/1.5
5	40	5/2.5
6	60	1.5/0.75
7	60	2/1
8	60	2.5/1.25
9	60	3/1.5
10	60	5/2.5
11	80	1.5/0.75
12	80	2/1
13	80	2.5/1.25
14	80	3/1.5
15	80	5/2.5
16	100	1.5/0.75
17	100	2/1
18	100	2.5/1.25
19	100	3/1.5
20	100	5/2.5

4.4 Analyse des données

4.4.1 Points d'indifférence

L'objectif de la tâche de l'effort est de détecter le montant minimum de paiement qu'il faut proposer à un participant avant qu'il accepte de fournir un effort.

En d'autres termes, l'objectif de la tâche est de trouver le "point d'indifférence" (voir figure 4) pour un certain niveau d'effort, qui représente le montant de la récompense qui rend un individu indifférent entre l'option sans effort et l'option avec effort, ce qui signifie qu'il est tout aussi susceptible de choisir l'une ou l'autre option (c'est-à-dire que le participant a choisi 50% d'effort et 50% d'absence d'effort pour ce montant de récompense au même niveau d'effort). À un certain niveau d'effort, au fur et à mesure que la récompense est offerte, les participants sont censés passer de l'option sans effort à l'option avec effort.

Les "points d'indifférence" ont été calculés en temps réel, ce qui a entraîné des essais supplémentaires s'il n'y avait pas de changement de choix, comme indiqué ci-dessus. Nous avons extrait les "points d'indifférence" de chaque individu pour chaque niveau d'effort à l'aide d'une fonction logistique

(Matlab (2021b), fonction ezyfit) qui a été ajustée à la fraction des choix avec effort pour tous les niveaux de récompense.

On s'attend à ce que les "points d'indifférence" soient plus élevés à mesure que l'effort demandé augmente, ce qui signifie qu'une récompense plus importante est nécessaire pour que l'effort soit choisi.

4.4.2 Valeur subjective

Comme le montre la figure 4C, nous avons calculé, à partir de ces "points d'indifférence", la valeur subjective relative de la récompense, c'est-à-dire la manière dont chaque niveau d'effort réduit la valeur de la récompense pour chaque participant. Plus l'effort demandé est important, moins la valeur attribuée à la même somme d'argent est élevée. La valeur subjective pour chaque niveau d'effort (40, 60, 80 ou 100%) a été calculée en divisant la récompense par défaut (1CHF/0.5€) par le "point d'indifférence" correspondant obtenu précédemment pour ce niveau d'effort. Comme la valeur subjective a été calculée pour chaque niveau d'effort, nous avons obtenu quatre valeurs subjectives par participant.

Plus le "point d'indifférence" est grand (le participant a besoin de plus d'argent pour changer pour un choix avec effort), plus la valeur subjective est petite. Une valeur subjective égale à 1 signifie que le participant a toujours choisi "effort" (c'est-à-dire que nous n'avons pas réussi à trouver le "point d'indifférence"). On peut s'attendre à ce que les "point d'indifférence" soient de plus en plus élevés et que les valeurs subjectives soient de plus en plus petites avec l'augmentation de l'effort (valeur subjective₁ > valeur subjective₂ > valeur subjective₃ > valeur subjective₄).

4.4.3 Aire sous la courbe (AUC)

Enfin, nous avons estimé l'aire sous la courbe (area under the curve - AUC) des valeurs subjectives relatives, qui a ensuite été utilisée comme mesure de l'effort discounting. L'AUC a été calculée pour chaque participant comme l'aire sous la courbe dessinée par les valeurs subjectives relatives pour les quatre niveaux d'effort pour un participant donné, comme le montre la figure 4C.

Plus la diminution de la valeur subjective est forte avec l'effort, plus l'AUC est petite. Une AUC plus petite correspond à une plus grande dévalorisation de l'effort, car plus d'effort entraîne une plus grande dévalorisation de la récompense et moins de choix exigeant un effort.

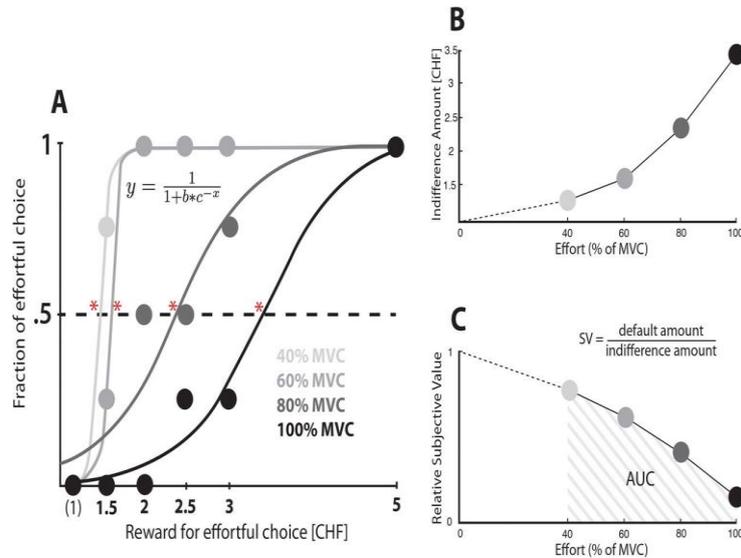


Figure 4 - Schéma de l'effort discounting pour un exemple de participant. (A) Illustration d'un exemple d'ajustement d'une courbe à partir du pourcentage réel des choix d'un participant qui permet d'extraire les "points d'indifférence" (montant de la récompense pour lequel le participant a fait un choix à 50 % sans effort et à 50 % avec effort) (signalés par *). (B) "Point d'indifférence" à chaque niveau d'effort. (C) Courbe d'effort discounting des mêmes données. Les valeurs subjectives relatives sont calculées en divisant le montant par défaut (1 CHF/0.5 €) par le montant d'indifférence. La valeur subjective a été calculée pour chaque niveau d'effort, ce qui nous a permis d'obtenir 4 valeurs subjectives par participant : valeur subjective pour 40% d'effort, valeur subjective pour 60% d'effort, valeur subjective pour 80% d'effort, valeur subjective pour 100% d'effort. L'AUC des valeurs subjectives relatives a été utilisée comme principale variable dépendante de l'effort discounting individuel global. Figure reproduite de l'article de Hartmann et al. 2015 (Hartmann 2015).

D'autres données obtenues pendant la tâche ont également été utilisées pour comparer les groupes et évaluer les corrélations. Nous avons mesuré le nombre total d'essais (entre 80 et 92) par participant, le nombre d'essais pour lesquels l'option avec effort a été choisie et le nombre d'essais réussis (parmi les essais avec effort). Nous avons également comparé le paiement reçu à la fin de la tâche et le temps nécessaire pour atteindre la contraction volontaire maximale (CVM) au début (CVM1) et à la fin (CVM2) de la tâche, ainsi que la force moyenne d'un individu et la fatigue en tant que différence entre la force à la fin et au début (CVM1-CVM2).

4.4.4 Statistiques

Nous avons commencé par tester la distribution normale de chaque variable clinique ou liée à l'essai en utilisant le test de Shapiro-Wilk, qui, bien que plus approprié pour les échantillons de petite taille (< 50 échantillons), peut également être utilisé pour des échantillons de taille plus importante, jusqu'à 2000. Si le test de Shapiro-Wilk n'est pas statistiquement significatif, la variable est normalement distribuée. En revanche, si le test de Shapiro-Wilk est statistiquement significatif, la variable n'est pas normalement distribuée.

Ensuite, pour comparer deux groupes, nous avons utilisé soit les tests t de Student (si les données étaient normalement distribuées), soit les tests U de Mann-Whitney (si elles n'étaient pas normalement distribuées). Ce test a été utilisé pour comparer les variables cliniques en T1 entre les

deux groupes de patients répartis selon leur lieu de résidence : les patients de Berlin et les patients de Genève.

Pour tester la différence entre plus de deux groupes, nous avons utilisé des ANOVA à une voie avec le test de Tukey pour les comparaisons post hoc. Cela comprenait des comparaisons entre les quatre groupes (patients à Berlin, patients à Genève, témoins à Berlin et témoins à Genève) afin de rechercher un effet du lieu ou du groupe.

Pour comparer les données des deux périodes différentes (T1 et T2), nous avons utilisé l'ANOVA à mesures répétées.

En ce qui concerne les corrélations entre les paramètres de la tâche et les données cliniques, nous avons effectué des corrélations de Pearson (si les données étaient normalement distribuées) ou des corrélations de Spearman (si les données n'étaient pas normalement distribuées). Nous avons testé les différences de corrélations entre les centres et entre les points dans le temps.

Afin d'obtenir une plus grande puissance statistique, nous avons effectué les analyses statistiques sur un échantillon complet incluant les participants exclus de T2 en raison de leur abandon ou de l'impossibilité de calculer la valeur de la valeur subjective à T2. Nous avons ensuite comparé les résultats de T1 et T2 avec ceux des participants restants.

5 Résultats

5.1 Échantillon final

Certains des participants initialement inclus ont dû être exclus au cours de l'étude. Nous avons exclu 4 participants à Berlin dès le début : 2 n'ont pas effectué la tâche, et pour un troisième, les données n'ont pas été sauvegardées par erreur. Pour le quatrième, il manquait des données pour les scores cliniques en T1. À Genève, nous avons dû exclure 2 participants car il manquait trop de données cliniques.

En outre, nous avons dû exclure 3 participants dont les valeurs subjectives étaient négatives à T1, ce qui signifie que nous n'avons pas réussi à identifier les "points d'indifférence" pour eux et que les résultats de l'effort discounting n'étaient pas interprétables.

Ainsi, comme le montre le tableau 3, 166 participants étaient disponibles à T1 : 99 patients (43 à Berlin et 56 à Genève) et 67 témoins (35 à Berlin et 32 à Genève). En ce qui concerne T2, nous avons exclu les abandons et ceux dont les "points d'indifférence" n'ont pas été identifiés en T2. Par conséquent, nous avons exclu 9 patients de Berlin (8 abandons et 1 dont nous n'avons pas pu calculer les points d'indifférence à T2) ; 6 témoins de Berlin qui ont abandonné ; 15 patients de Genève (13 abandons et 1 qui avait une valeur subjective négative à T2) ; et 3 témoins de Genève (2 abandons et 1 qui avait des valeurs subjectives négatives à T2). Ainsi, 133 participants étaient éligibles à T2 : 75 patients (34 à Berlin et 41 à Genève) et 58 témoins (29 dans chaque centre).

Tableau 3 : Nombre de participants inclus dans l'étude. Les patients qui ont abandonné ou pour lesquels nous n'avons pas réussi à identifier les "points d'indifférence" ont été exclus de T2

		T1	T2
B	S	43	34
	C	35	29
G	S	56	41
	C	32	29



Exclus:
 Abandons ou
 valeurs subjectives impossibles à
 déterminer

5.2 Caractéristiques de l'échantillon

5.2.1 Caractéristiques du groupe, concernant tous les individus

Nous avons comparé les caractéristiques démographiques de l'ensemble de l'échantillon de participants (voir tableau 4).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les patients et les témoins en ce qui concerne l'âge, le sexe et la main dominante (tous les $P > .25$). En ce qui concerne le sexe, dans tous les groupes, les participants étaient majoritairement des hommes. Pour ce qui est de la main, les participants étaient majoritairement droitiers.

Les groupes de diagnostic (patients contre témoins) différaient en ce qui concerne le BMI et l'éducation. Les patients avaient un BMI significativement plus élevé que les témoins ($F = 22.21$; $P < .001$) et un niveau d'éducation plus faible que les témoins ($F = 6.15$; $P = .014$). Nous avons également trouvé un effet de l'interaction lieu*groupe de diagnostic ($F = 5.55$; $P = .020$). Des tests post hoc ont montré que cet effet était dû au fait que les témoins de Genève avaient un niveau d'éducation significativement plus élevé que les patients des deux villes ($P = .004$ pour Genève et $P = .043$ pour Berlin). Il n'y a pas de différence entre les témoins de Berlin et les patients des deux villes. Il convient de noter que la durée moyenne d'études est la même pour les témoins et les patients de Berlin (13 ans).

En ce qui concerne les revenus, il est difficile de tirer des conclusions en raison des différences de monnaie, de salaire minimum et de coût de la vie. Les gens gagnent et épargnent plus à Genève ; il y a une différence entre les patients et les témoins dans chaque ville (les patients gagnent moins que les témoins dans les deux villes). Cependant, il n'y a pas de différence entre les quatre groupes lorsque l'on compare les scores Z pour le salaire ou le revenu restant (tous $P > .232$).

Nous avons comparé le nombre d'hospitalisations dans les deux groupes de patients. Il n'y avait pas de différence dans le nombre total d'hospitalisations entre les groupes de patients de Berlin et de Genève ($U = 1124$, $P = .673$). Le nombre d'hospitalisations dans les 6 mois précédant l'étude était négligeable.

Tableau 4 – Données démographiques pour l'ensemble des participants

					Lieu		Groupe de diagnostic		Lieu* Groupe de diagnostic	
	BS N= 43	BC N= 35	GS N= 56	GC N= 32	P	Test Stat	P	Test Stat	P	Test Stat
Âge	38.3±10.5	37.8±7.15	38.1±10.4	38.3±7.65	P = .913	F = .012	P = .918	F = .01	P = .828	F = .05
Sexe (M/F)	32/11	27/8	45/11	25/7	P = .605	F = .27	P = .971	F = .001	P = .711	F = .14
BMI	27.7±5.71	25.5±3.68	29.1±4.46	24.6±3.50	P = .760	F = .09	P = < .001*	F = 22.21	P = .103	F = 2.68
Main dominante (D/G/A)	24/9/0	20/5/2	28/13/3	22/5/0	P = .871	F = .03	P = .250	F = 1.34	P = .499	F = .46
Education (années)	13.0±3.40	13.0±2.37	12.6±2.63	14.6±1.62	P = .153	F = 2.06	P = .014*	F = 6.15	P = .020*	F = 5.55
Salaire	1030±869€	2192±1316€	2065±1508 CHF	5265±3541 CHF	-	-	-	-	-	-
Revenu restant	418±388€	886±654€	641±651 CHF	1505±1308 CHF	-	-	-	-	-	-
N° Hospitalisations	4.56±4.24	-	5.82±8.13	-	P = .570	U = 644	-	-	-	-
N° Hospitalisations dans les 6 mois	.0588±.239	-	.0714±.261	-	P = .837	U = 705	-	-	-	-
Equivalents de Risperidone	5.32±4.18 mg	-	4.5 ± 2.6mg	-	P = .944	U = 1194	-	-	-	-

Note : Les données sont présentées sous forme de moyennes et d'écart types, sauf pour le sexe et la main, pour lesquels le nombre d'individus est utilisé. Les différences potentielles entre les groupes ont été étudiées à l'aide d'Anova lors de la comparaison des quatre groupes de participants. Pour le nombre d'hospitalisations, des tests t à deux échantillons ont été utilisés car nous n'avons comparé que deux groupes de patients et, comme les données n'étaient pas distribuées de manière normale, des tests U de Mann-Whitney ont été appliqués. CHF, francs suisses ; €, euros ; BS, patients schizophrènes de Berlin ; BC, témoins de Berlin ; GS, patients schizophrènes de Genève ; GC, témoins de Genève ; M, homme ; F, femme ; D, droitier ; G, gaucher ; A, ambidextre ; BMI, indice de masse corporelle. Les valeurs P inférieures à 0,05 sont indiquées par un astérisque (*).

5.2.2 Variables cliniques et évaluation psychopathologique dans l'échantillon complet de patients

En ce qui concerne la symptomatologie, présentée dans le tableau 5, nous n'avons observé aucune différence entre les villes en ce qui concerne l'expression diminuée de la BNSS, le score total de la BNSS, la désorganisation de la PANSS, les symptômes négatifs de la PANSS, le score total de la SNS, l'apathie de la SNS et l'expression diminuée de la SNS ou le CDS (tous P > .061).

Nous avons remarqué une différence dans le sous-score d'apathie BNSS, les patients ressentant plus d'apathie à Berlin qu'à Genève (U = 853 ; P = .013). Il y avait également une différence dans le score PANSS des symptômes positifs et totaux qui était, une fois de plus, plus élevé à Berlin (U = 829 ; P = .008 et U = 824 ; P = .007, respectivement). Les patients avaient également des scores BACS plus élevés à Berlin, ce qui suggère moins de troubles cognitifs (t = 2.355 ; P = .021). Les patients semblent donc être plus symptomatiques à Berlin, mais présente moins de symptômes cognitifs.

En ce qui concerne le fonctionnement global, il n'y avait pas de différence entre les villes pour le PSP ou le GAF (tous les P > .532). Il n'y avait pas non plus de différence entre Berlin et Genève en ce qui concerne les échelles de motivation (ABQ et MAS) ou l'intolérance à l'incertitude (IUS) (tous P > .172).

En ce qui concerne les symptômes extrapyramidaux, il y avait une différence entre le groupe de Berlin et le groupe de Genève dans les scores SHRS (U = 852 ; P = .04), les patients de Genève ayant plus de symptômes extrapyramidaux.

Tableau 5 - Variables cliniques et évaluation psychopathologique dans l'échantillon complet de patients

	BS	GS	P	Test Stat
	N= 34	N= 42		(t (df)/U)
BNSS Total	24.3±14.5	19.4±13.2	P = .077	U = 954
BNSS Apathie	16.6±9.29	12.2±7.99	P = .013*	U = 853
BNSS Expression	7.70±6.75	7.14±6.69	P = .763	U = 1161
SNS Total	14.6±7.82	13.3±7.62	P = .385	t = .872 (94)
SNS Apathie	7.95±4.48	7.35±4.52	P = .472	U = 1036
SNS Expression	6.65±3.97	8.52±4.85	P = .078	U = 919
PANSS Total	59.4±19.9	48.0±10.3	P = .007*	U = 824
PANSS symptômes Negatifs	13.1±5.55	12.2±5.76	P = .312	U = 1061
PANSS symptômes Positifs	11.5±4.93	9.00±3.29	P = .008*	U = 829
PANSS Désorganisation	14.3±6.54	11.2±3.29	P = .061	U = 941
CDS	3.77±4.38	2.21±3.04	P = .101	U = 978
BACS	38.8±13.3	33.0±11.3	P = .021*	t = 2.355 (97)
PSP	53.5±19.8	55.2±14.2	P = .630	U = 1136
GAF	54.3±17.9	56.3±13.8	P = .532	t = -.627 (97)
ABQ	73.2±24.9	81.1±28.9	P = .207	U = 921
IUS	18.8±8.63	21.4±9.52	P = .172	t = -1.378 (94)
MAS	27.9±9.14	31.0±12.3	P = .177	t = -1.360 (92)
SHRS	.729±1.26	.814±.869	P = .04*	U = 852

Note : Les données sont présentées sous forme de moyennes et d'écart types. Les différences potentielles entre les groupes ont été étudiées à l'aide de tests t à deux échantillons. Pour les données normalement distribuées, le test t de Student a été appliqué ; pour les données non distribuées normalement, le test U de Mann-Whitney a été appliqué. BNSS, Brief Negative Symptom Scale ; SNS, Self-evaluation of Negative Symptoms ; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale ; CDS, Calgary Depression Scale for Schizophrenia ; BACS, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia ; PSP, Personal and Social Performance Scale ; GAF, Global Assessment of Functioning ; ABQ, Amotivational Beliefs Questionnaire ; IUS, Intolerance of Uncertainty Scale ; MAS, Marins Apathy Scale for clinicians ; SHRS, St. Hans Rating Scale. BS, patients schizophrènes de Berlin ; GS, patients schizophrènes de Genève. Les valeurs P inférieures à 0,05 sont indiquées par un astérisque (*).

5.3 Performance de la tâche à T1

La performance de la tâche a été évaluée à l'aide des paramètres mentionnés ci-dessus : nombre total d'essais, nombre d'essais avec effort choisis, nombre d'essais réussis (parmi les essais avec effort), paiement reçu après la tâche, temps pour atteindre la CVM au début de l'expérience (temps pour atteindre CVM1) et à la fin de l'expérience (temps pour atteindre CVM2) de la tâche, force moyenne (contraction volontaire maximale moyenne) et fatigue (CVM1-CVM2) (voir le tableau 6).

Tableau 6 - Paramètres de performance dans les quatre groupes de participants

					Lieu		Groupe de diagnostic		Lieu* Groupe de diagnostic	
	BS	BC	GS	GC	P	Test Stat	P	Test Stat	P	Test Stat
	N= 43	N= 35	N= 56	N= 32						
Total d'essais	86.3±5 .15	85.7±4 .51	87.4±4 .16	86.2±4 .24	P = .280	F = 1.18	P = .227	F = 1.47	P = .642	F = .22
Essais avec effort	70.2±1 6.3	72.5±1 0.4	69.8±1 5.1	68.5±1 3.9	P = .345	F = .9	P = .834	F = .04	P = .438	F = .6
Essais réussis	67.1±1 6.8	70.1±1 1.9	64.1±1 5.9	64.4±1 3.4	P = .065	F = 3.46	P = .482	F = .5	P = .574	F = .32
Paiement	12.4±3 .03	13.4±3 .44	12.6±3 .39	12.9±2 .85	P = .761	F = .09	P = .232	F = 1.44	P = .523	F = .41
Temps pour atteindre CVM1	78.3±2 6.4	68.2±2 9.4	82.0±3 4.8	89.6±2 5.6	P = .009*	F = 6.99	P = .789	F = .07	P = .064	F = 3.47
Temps pour atteindre CVM2	75.5±2 6.2	75.0±2 8.6	82.9±2 5.2	81.7±2 6.5	P = .094	F = 2.85	P = .847	F = .04	P = .929	F = .01
Fatigue	-877 ±4060	-1555 ±4440	-244 ±4302	-1431 ±6153	P = .611	F = .26	P = .212	F = 1.57	P = .733	F = .12
CVM	31325 ±7481	29670 ±6101	29019 ±5264	25927 ±5703	P = .002*	F = 9.55	P = .016*	F = 5.88	P = .464	F = .54

Note : Les données sont présentées sous forme de moyennes et d'écart types. Les différences potentielles entre les groupes ont été étudiées à l'aide de la méthode ANOVA. BS, patients schizophrènes de Berlin ; BC, témoins de Berlin ; GS, patients schizophrènes de Genève ; GC, témoins de Genève ; Total des essais, nombre total d'essais ; Essais avec effort, nombre d'essais avec effort choisis ; Essais réussis, nombre d'essais avec effort réussis ; CVM, contraction volontaire maximale moyenne ; Temps pour atteindre la CVM1, temps pour atteindre la CVM au début ; Temps pour atteindre la CVM2, temps pour atteindre la CVM à la fin de la tâche ; Fatigue (CVM1-CVM2). Les valeurs P inférieures à 0,05 sont indiquées par un astérisque (*).

Il n'y a pas eu d'effet de groupe de diagnostic, de lieu, ou de l'interaction lieu*groupe de diagnostic, ce qui signifie qu'il n'y a pas de différence entre le groupe de patients et le groupe de témoins en ce qui concerne le nombre total d'essais réalisés (tous P > .22), le nombre de choix d'essais avec effort

(tous $P > .345$) ou le nombre d'essais avec effort réussis (tous $P > .065$). Pour chaque groupe, la proportion d'essais avec effort choisis et d'essais réussis est indiquée dans le tableau 7, tous les groupes ayant réussi plus de 90 % des essais.

Tableau 7 - Proportion de choix avec effort et d'essais réussis

Groupe	Proportion d'essais avec effort choisis	Proportion d'essais avec effort réussis
BC	84.6%	96.69%
BS	81.34%	95.58%
GC	79.47%	94.02%
GS	79.86%	91.83%

Note : Les données sont présentées en pourcentage. BS, patients schizophrènes de Berlin ; BC, témoins de Berlin ; GS, patients schizophrènes de Genève ; GC, témoins de Genève.

Les quatre groupes ne diffèrent pas en ce qui concerne le paiement reçu après la tâche (tous les $P > .232$). Il n'y avait pas non plus de différence concernant le temps nécessaire pour atteindre la contraction volontaire maximale à la fin de la tâche (temps pour atteindre CVM2) (tous $P > .094$), et pas d'effet de la fatigue (tous $P > .212$).

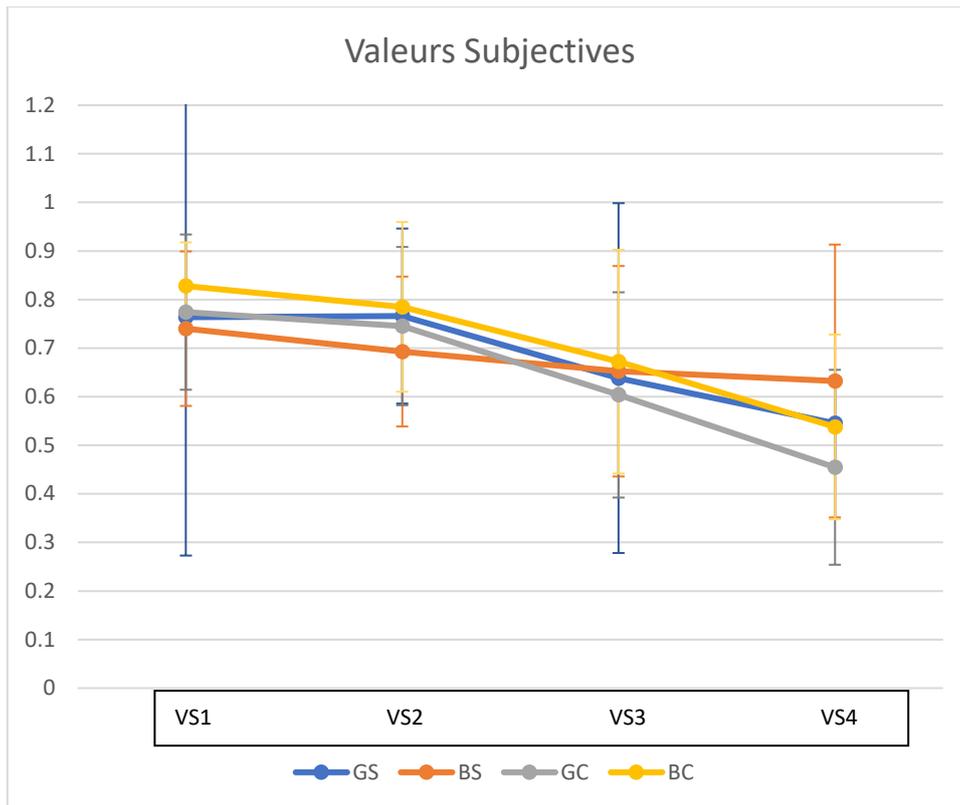
Nous avons cependant trouvé un effet de lieu concernant le temps pour atteindre la contraction volontaire maximale au début (temps pour atteindre CVM1), les participants de Berlin étant plus rapides pour atteindre la contraction volontaire maximale au début de la tâche, avant l'expérience réelle ($F = 6.99$, $P = .009$), mais pas après l'expérience, comme mentionné précédemment.

Il y a également eu une différence dans la contraction volontaire maximale moyenne avec un effet de lieu ($F = 9.55$, $P = .002$) et de groupe de diagnostic ($F = 5.86$, $P = .016$). Les participants avaient des valeurs de contraction volontaire maximale plus élevées, ce qui se traduit par une force moindre, à Berlin.

Les patients avaient une force maximale inférieure à celle des témoins. Cependant, il n'y a pas eu d'effet d'interaction lieu*groupe de diagnostic ($F = .54$, $P = .464$). Nous avons cherché à vérifier si ce manque de force chez les patients, qui n'était pas corrélé avec l'apathie ($P > .089$), pouvait être dû à des symptômes extrapyramidaux, mais il n'y avait pas de corrélation entre le SHRS et la contraction volontaire maximale ($S\ rho = -.025$, $P = .811$).

5.4 Effort discounting

Nous avons testé les différences entre les groupes en ce qui concerne l'effort discounting. Comme le montre le graphique 1, nous avons constaté qu'en moyenne, les quatre groupes présentaient de l'effort discounting, car avec l'augmentation de l'effort, les valeurs subjectives moyennes diminuent, ce qui se traduit par une courbe décroissante.



Graphique 1 - Courbe de l'effort discounting montrant les valeurs subjectives pour chaque niveau d'effort, par groupe de participants. L'aire sous la courbe (AUC) des valeurs subjectives (VS) a été utilisée comme principale mesure de l'effort discounting individuel. VS1, valeur subjective pour un effort de 40% ; VS2, valeur subjective pour un effort de 60% ; VS3, valeur subjective pour un effort de 80% ; VS4, valeur subjective pour un effort de 100% ; GS, patients schizophrènes de Genève ; BS, patients schizophrènes de Berlin ; GC, témoins de Genève ; BC, témoins de Berlin.

En ce qui concerne l'AUC, il n'y avait pas de différence entre les groupes, concernant le groupe de diagnostic, le lieu ou l'interaction de ces deux paramètres (tous $P > .346$).

Cependant, au niveau individuel, tous les participants n'ont pas montré cette tendance à la diminution des valeurs subjectives à mesure que l'effort augmentait. La plupart des participants ont montré la courbe décroissante attendue (BS = 69.05% ; BC = 91.43% ; GS = 75% ; GC = 87.5%, voir tableau 8). Une minorité de participants a montré une courbe inattendue avec une augmentation des valeurs subjectives, contrairement à ce qui était prévisible. Pour certains individus, nous n'avons pas pu calculer le graphique pour les valeurs subjectives, car nous n'avons pas pu estimer leurs "points d'indifférence" avec les valeurs de récompense que nous avons proposées (GC = 1 en T2 ; BS = 1 en T2 ; GS = 2 en T1 et 1 en T2). Ces individus ont donc été exclus car les valeurs n'étaient pas analysables.

Tableau 8 - Proportion des participants avec un comportement attendu par rapport à ceux qui montrent un comportement inattendu concernant les valeurs subjectives

	BS	BC	GS	GC
VS1>VS4 (T1)	29/42 (69.05%)	32/35 (91.43%)	42/56 (75%)	28/32 (87.5%)
VS1≤VS4 (T1)	13/42 (30.95%)	3/35 (8.57%)	14/56 (25%)	4/32 (12.5%)
Valeurs subjectives impossibles à déterminer	1 en T2	0	2 en T1 (exclus) 1 en T2	1 en T2

Note : Les données sont présentées en valeurs absolues et en pourcentage. VS, valeur subjective ; VS1, valeur subjective pour un effort de 40 % ; VS4, valeur subjective pour un effort de 100 % ; BS, patients schizophrènes de Berlin ; BC, témoins de Berlin ; GS, patients schizophrènes de Genève ; GC, témoins de Genève ; T1, données à l'admission ; T2, données 3 mois plus tard. VS1>VS4 représente une courbe décroissante, illustrant l'effort discounting, car le montant de la récompense nécessaire pour que l'effort soit choisi est plus élevé pour un effort de 100 % que pour un effort de 40 % ; cela représente le comportement attendu. VS1≤VS4 indique une courbe ascendante ou parallèle, sans effort discounting, comme on devrait s'y attendre, et représente le comportement inattendu.

Les résultats non attendus des valeurs subjectives peuvent s'expliquer par le fait que la récompense est plus faible pour un effort faible que pour un effort élevé. À T1, il n'y avait pas d'effets de lieu, de groupe ou de l'interaction lieu*groupe pour la valeur subjective (tous $P > .205$).

Un test du chi-carré comparant la proportion de participants dans les deux groupes de diagnostic qui présentaient une courbe descendante (valeur subjective1 > valeur subjective4) ou non (valeur subjective1 ≤ valeur subjective 4) a été effectué, montrant que la majorité des patients présentent la courbe attendue (chi-carré = 7.12 ; $P = .008$).

5.5 Évaluations subjectives de l'effort, de la récompense et de leurs combinaisons

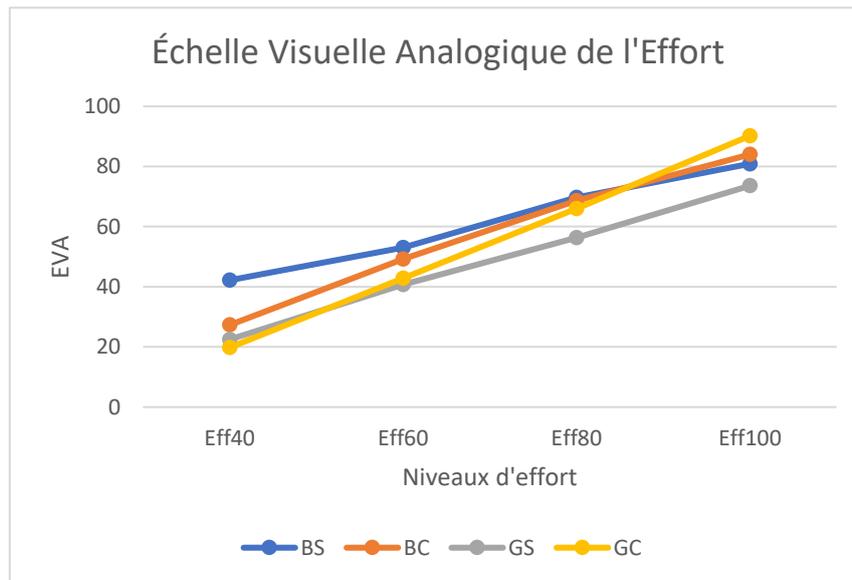
Nous avons d'abord évalué l'effort perçu et le plaisir de la récompense en comparant les valeurs de l'Échelle Visuelle Analogique pour les 4 niveaux d'effort, les 8 récompenses disponibles et les 20 choix dans l'échantillon complet de patients et de témoins dans T1.

Les résultats ont montré qu'il y avait un effet du lieu ($F = 15.65$; $P < .001$) et un effet du groupe de diagnostic ($F = 6.52$; $P = .012$) pour l'Échelle Visuelle Analogique pour des niveaux d'effort de 40 %. Les participants de Berlin ont perçu plus d'efforts que ceux de Genève. La perception de l'effort était également plus importante chez les patients que chez les témoins. Il n'y a pas eu d'effet de l'interaction lieu*groupe de diagnostic ($F = 3.11$; $P = .08$).

Il y a eu un effet de lieu pour les niveaux d'effort de 60 % et 80 % ($F = 7.91$; $P = .006$, $F = 4.72$; $P = .031$, respectivement), une fois de plus, les participants de Berlin percevant plus d'efforts. Il est intéressant de noter que pour ces niveaux d'effort, les patients de Genève ont perçu moins d'effort que les témoins, mais cela n'était pas statistiquement significatif (tous les $P > .174$).

Il y a eu un effet de groupe pour le niveau d'effort de 100 %, les patients percevant moins d'effort que les témoins ($F = 6.09$; $P = .015$).

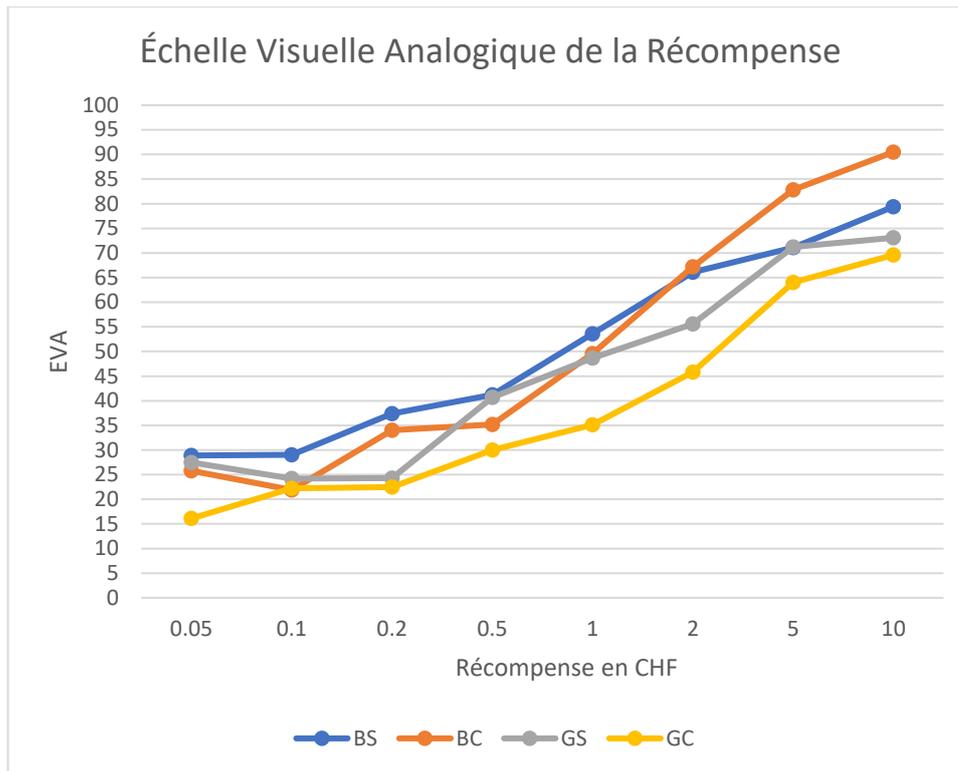
Comme le montre le graphique 2, la perception de l'effort augmente avec l'augmentation de l'effort demandé, pour tous les groupes.



Graphique 2 - Graphique illustrant les résultats de l'échelle visuelle analogique (EVA) de l'effort pour les 4 groupes de participants à 4 niveaux d'effort : 40% d'effort ; 60% d'effort ; 80% d'effort ; 100% d'effort ; BS, patients schizophrènes de Berlin ; BC, témoins de Berlin ; GS, patients schizophrènes de Genève ; GC, témoins de Genève ; Eff40, 40% d'effort ; Eff60, 60% d'effort ; Eff80, 80% d'effort ; Eff100, 100% d'effort.

Dans un deuxième temps, nous avons évalué la valorisation de la récompense. Il n'y a pas eu d'effet de lieu ou de groupe de diagnostic pour les montants de récompense suivants : 0.05 CHF/0.02 €, 0.1 CHF/0.05 €, 0.5 CHF/0.25 €, 5 CHF/2.5 € (tous $P > .069$). Il existe un effet de lieu de récompense 0.2 CHF/0.1 €, 1 CHF/0.5 €, 2 CHF/1 €, 10 CHF/5 € ($F = 7.38$; $P = .007$, $F = 3.92$; $P = .050$, $F = 9.8$; $P = .002$, $F = 8.4$; $P = .004$, respectivement) avec des scores de l'Échelle Visuelle Analogique pour la récompense plus élevés à Berlin, ce qui se traduit par une évaluation plus élevée de la récompense dans cette ville. Il n'y a pas eu d'effet de l'interaction groupe de diagnostic*lieu pour aucun groupe de participants (tous les $P > .067$).

Comme le montre le graphique 3, pour les valeurs de récompense inférieures, une récompense plus élevée ne se traduit pas toujours par plus de plaisir, le score de l'Échelle Visuelle Analogique diminuant entre la récompense de 0.05 CHF/0.02 € et celle de 0.1 CHF/0.05 € pour les patients genevois et les témoins berlinois. Pour les récompenses plus élevées, l'évaluation augmentait en même temps que la valeur.



Graphique 3 - Graphique illustrant les résultats de l'échelle visuelle analogique de récompense (EVA) pour les quatre groupes de participants à 7 niveaux de récompense (valeurs présentées en CHF) : 0.05 CHF, 0.1 CHF, 0.2 CHF, 0.5 CHF, 1 CHF, 2 CHF, 5 CHF, 10 CHF ; BS, patients schizophrènes de Berlin ; BC, témoins de Berlin ; GS, patients schizophrènes de Genève ; GC, témoins de Genève.

Enfin, nous avons vérifié l'évaluation des choix, c'est-à-dire des combinaisons effort-récompense. Pour les choix de niveau d'effort inférieur (40 % et 60 %), il n'y avait pas d'effet de groupe de diagnostic, de lieu ou de l'interaction groupe de diagnostic*lieu, quelle que soit la valeur de la récompense associée (tous les $P > .077$). Il en va de même pour la combinaison 80% \times 1.5CHF (tous $P > .140$).

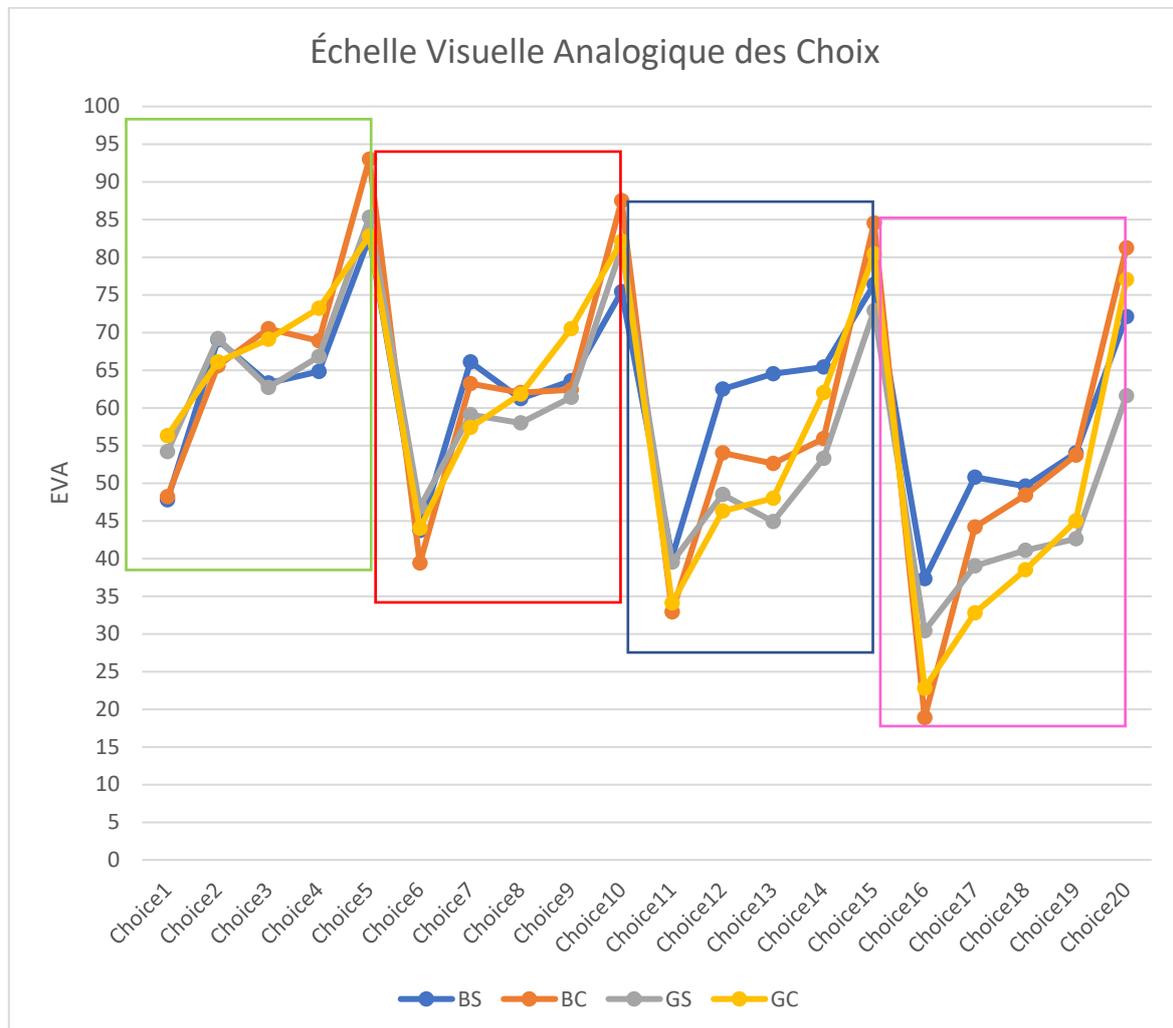
Nous avons observé un effet de lieu pour les choix 12 (80% \times 2 CHF) (voir tableau 2) ($F = 7.3$, $P = .008$) et 13 (80% \times 2.5CHF) ($F = 10.14$, $P = .002$) avec une plus grande satisfaction pour ces choix à Berlin. On a également observé un effet de l'interaction lieu*groupe de diagnostic pour le choix 13 ($F = 3.92$, $P = .049$) avec une différence statistiquement significative entre les patients de Berlin et les deux groupes de Genève. L'effet d'interaction observé pour le choix 14 (80% \times 3CHF) ($F = 5.72$; $P = .018$) ne résiste pas à l'analyse post hoc. Dans le choix 15 (80% \times 5CHF), il y a un effet de groupe ($F = 4.39$, $P = .038$) avec une satisfaction plus faible chez les patients.

Dans les choix concernant l'effort maximal, il y avait un effet de groupe de diagnostic et de lieu. Pour les choix 16 (100% \times 1.5 CHF) et 20 (100% \times 10 CHF), il y avait un effet de groupe, dans le premier cas ($F = 7.63$, $P = .006$) il y avait une plus grande satisfaction parmi les patients indépendamment de la faible récompense, dans le second ($F = 6.9$, $P = .010$) il y avait une plus grande satisfaction chez les témoins.

Les choix 17 ($F = 6.37$, $P = .013$), 18 ($F = 4.09$, $P = .045$) et 19 ($F = 5.1$, $P = .025$) ont eu un effet de lieu, avec une plus grande satisfaction à Berlin.

Le graphique 4 illustre le fait qu'en général, pour chaque niveau d'effort, la satisfaction à l'égard du choix augmente au fur et à mesure que la récompense augmente. Par exemple, pour la récompense

de 1.5 CHF/0.75 €, la satisfaction est plus grande lorsqu'elle est associée à des niveaux d'effort plus faibles, tels que 40 %, que lorsqu'elle est associée au niveau d'effort maximal.



Graphique 4 - Graphique illustrant les résultats de l'échelle visuelle-analogique (EVA) des choix pour les quatre groupes de participants pour 20 choix appariés effort x récompense ; BS, patients schizophrènes de Berlin ; BC, témoins de Berlin ; GS, patients schizophrènes de Genève ; GC, témoins de Genève. Dans la boîte verte, les choix pour un effort de 40 % ; dans la boîte rouge, les choix pour un effort de 60 % ; dans la boîte violette, les choix pour un effort de 80 % ; dans la boîte rose, les choix pour un effort de 100 %. Dans chaque case, le montant de la récompense passe de 1.5 CHF/0.75€ à 5 CHF/2.5 €. Pour les valeurs des choix, voir le tableau 2.

En comparant les valeurs moyennes de chaque Échelle Visuelle Analogique, on a constaté un effet du lieu pour l'effort ($F = 4.37, P = .038$) et pour la récompense ($F = 3.96, P = .048$), mais pas pour les choix ($F = .84, P = .361$), les participants de Berlin ayant obtenu des scores plus élevés.

Aucun effet de groupe de diagnostic ou de l'interaction groupe de diagnostic/lieu n'a été observé sur l'une ou l'autre des variables (tous $P > .172$).

5.6 Association des covariables avec l'effort discounting dans l'échantillon complet de participants

Il n'y a pas eu de corrélation entre l'AUC et l'âge, le sexe, le BMI, les scores Z pour le revenu, l'éducation, la main dominante, le nombre d'hospitalisations ou les équivalents de rispéridone.

5.7 Association entre l'effort discounting et les variables cliniques dans l'échantillon complet de patients T1

5.7.1 Association entre l'effort discounting et les symptômes négatifs

Nous avons testé l'association entre l'effort discounting et les symptômes négatifs. L'AUC de la valeur subjective a été utilisée comme déterminant de l'effort discounting comme expliqué ci-dessus dans la section Méthodes et l'échelle BNSS pour les symptômes négatifs

Contrairement à notre hypothèse principale, aucune corrélation significative n'a été trouvée entre l'effort discounting (mesuré par l'AUC) et la BNSS (tous $P > .727$). Aucune corrélation n'a été trouvée pour les autres paramètres utilisés pour évaluer les symptômes négatifs : SNS et PANSS symptômes négatifs (tous $P > .573$).

5.7.2 Association des covariables cliniques avec l'effort discounting

Deuxièmement, nous avons évalué la corrélation entre l'effort et d'autres covariables mesurées dans cette étude. L'AUC n'a pas été corrélée avec le score PANSS total pour les symptômes psychotiques, ni le score PANSS de désorganisation ou le score PANNS des symptômes positifs (tous $P > .384$).

En outre, aucune corrélation n'a été observée entre l'AUC et le CDS (dépression), le BACS (troubles cognitifs) ou l'IUC(intolérance à l'incertitude) (tous $P > .284$).

5.7.3 Association du fonctionnement avec l'effort discounting

Il n'y avait pas non plus de corrélation entre l'AUC et les scores de fonctionnement (PSP ou GAF) (tous les $P > .536$).

5.7.4 Association des scores de motivation avec l'effort discounting

En ce qui concerne l'association entre l'effort discounting et les scores de motivation (ABQ, MAS), nous n'avons trouvé aucune corrélation (tous $P > .707$).

Ces résultats suggèrent qu'il n'y a pas de corrélation entre l'effort discounting et les symptômes psychotiques, le fonctionnement global, la dépression, les troubles cognitifs, la motivation ou l'intolérance à l'incertitude.

5.8 Corrélations entre les évaluations subjectives, l'effort discounting (AUC) et les paramètres de la tâche

Nous avons testé les corrélations entre l'AUC et l'effort perçu, l'évaluation de la récompense et l'évaluation du choix, en utilisant la moyenne de l'Échelle Visuelle Analogique pour chaque paramètre. En utilisant les valeurs moyennes de l'Échelle Visuelle Analogique pour l'effort, la récompense ou les choix, il n'y avait qu'une légère corrélation chez les témoins entre l'AUC et l'Échelle Visuelle Analogique des choix ($S \text{ rho} = .451, P < .001$) et les essais avec effort et l'Échelle Visuelle Analogique des choix ($S \text{ rho} = .427, P < .001$). Il semble que plus les participants en bonne santé trouvaient tous les choix satisfaisants, plus ils choisissaient des essais avec effort et moins ils dédaignaient l'effort. Ces corrélations n'ont pas été trouvées dans le groupe de patients (tous les $P > .233$).

5.9 T1 versus T2

Concernant l'évaluation clinique, nous n'avons pas observé de différence entre les groupes de patients pour la BNSS expression diminuée, la BNSS total, la PANSS négatif, la PSP, la GAF, la CDS, la BACS, la SNS (total, apathie et expression diminuée), l'ABQ, l'IUS, la MAS ou la SHRS (tous $P > .056$). L'effet de lieu constaté à T1 pour la BACS et la SHRS a disparu.

Nous avons trouvé le même effet de lieu qu'à T1, dans les scores d'apathie BNSS, de symptômes totaux et positifs PANSS, montrant plus d'apathie, de symptômes positifs et totaux à Berlin qu'à Genève ($F = 4.69, P = .033$; $F = 7.79, P = .007$; $F = 10.1, P = .002$, respectivement).

À T2, un effet de lieu, qui était absent à T1, dans le score de désorganisation PANSS a été détecté avec des scores de désorganisation plus élevés à Berlin ($F = 9.58, P = .003$).

Il n'y a eu qu'un effet significatif de temps pour le score total SNS avec des scores plus faibles enregistrés à T2 ($F = 4.7, P = .033$) pour les deux groupes.

En ce qui concerne l'exécution de la tâche, il n'y a pas eu de différences significatives entre les quatre groupes en ce qui concerne le nombre total d'essais réalisés, le nombre d'essais avec effort choisis, le nombre d'essais avec effort réussis, le paiement reçu, le temps nécessaire pour atteindre la contraction volontaire maximale à la fin (temps pour CVM2) ou la fatigue (tous $P > .083$). Il n'y a pas eu d'effet de temps ni d'interactions temps*groupe, temps*lieu, temps*groupe*lieu (toutes $P > .051$), sauf pour le nombre d'essais réussis qui semblaient présenter une interaction temps*lieu ($F = 9.41, P = .003$) et le nombre d'essais avec effort pour lesquels une interaction temps*groupe*lieu a été trouvée ($F = 7.02, P = .009$). Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés par les tests posthoc.

L'effet de lieu observé à T1 dans le temps pour atteindre la contraction volontaire maximale au début (Temps pour CVM1) et dans la contraction volontaire maximale moyenne est maintenu ($F = 7.48$; $P = .007$ et $F = 26.81, P < .001$, respectivement) avec les participants berlinois étant plus rapides pour atteindre la contraction volontaire maximale au début et appliquant moins de force sur la poignée ; de même que l'effet de groupe dans la contraction volontaire maximale ($F = 9.58, P = .002$) avec les patients utilisant moins de force que les contrôles.

En outre, il y a eu un effet de temps pour ces deux paramètres (Temps pour CVM1 : $F = 6.15$; $P = .014$; CVM : $F = 7.86, P = .006$) et une interaction temps*lieu pour la contraction volontaire maximale ($F = 6.22, P = .014$). Tous les groupes étaient plus rapides à T2 et tous les groupes de participants affichaient

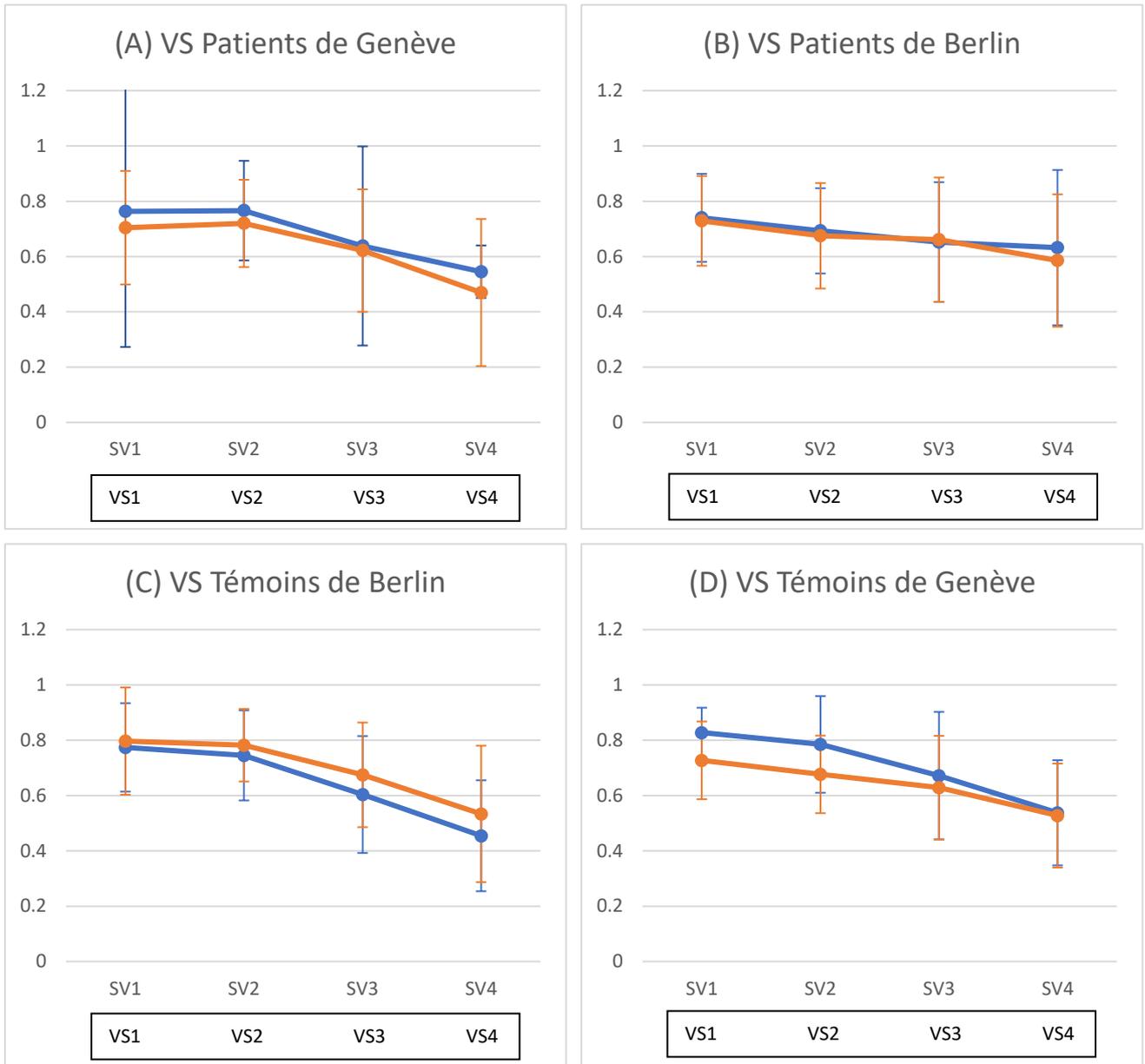
moins de force à T2, à l'exception des patients de Genève qui n'étaient pas plus rapides et appliquaient plus de force.

Une fois de plus, nous avons testé une corrélation entre la SHRS et la contraction volontaire maximale, qui n'a pas été trouvée ($S\text{ rho} = -.07$, $P = .524$).

Les quatre groupes ont maintenu l'effort discounting comme en T1 : il n'y a pas eu d'effet de groupe de diagnostic, de lieu, des interactions groupe*lieu, temps*groupe ou temps*lieu (tous $P > .118$) ; cependant il y a eu une interaction à trois voies temps*groupe*lieu ($F = 8.78$, $P = .004$) qui n'a pas résisté aux tests post hoc.

Afin de comparer les scores EVA entre les groupes, les lieux et le temps, nous avons utilisé la valeur moyenne des scores EVA pour l'effort, pour la récompense et pour les choix, en T1 et T2. Il n'y a pas eu d'effet de lieu, de groupe, de temps ou d'interaction entre ces facteurs pour l'effort ou les choix de l'EVA. Pour l'EVA de la récompense, on a observé le même effet de lieu ($F = 5.28$, $P = .023$) que celui observé en T1, les participants de Berlin ayant obtenu des scores plus élevés. Il semble également y avoir une interaction temps*lieu*groupe ($F = 4.82$, $P = .030$), mais ce résultat n'a pas résisté à l'analyse post hoc.

Comme dans T1, il n'y a pas eu d'association entre l'effort discounting et les symptômes négatifs chez les patients, ni de corrélation entre l'effort discounting et les symptômes psychotiques, le fonctionnement global, la dépression, les troubles cognitifs ou l'intolérance à l'incertitude, ni entre l'AUC et l'âge, le sexe, le BMI, les z-scores pour le revenu, l'éducation ou la main dominante (tous les $P > .187$).



Graphique 5 - Courbe l'effort discounting montrant les valeurs subjectives pour chaque niveau d'effort, par groupe de participants. L'aire sous la courbe (AUC) des valeurs subjectives (VS) a été utilisée comme principale mesure de l'effort discounting individuel. VS1, valeur subjective pour un effort de 40% ; VS2, valeur subjective pour un effort de 60% ; VS3, valeur subjective pour un effort de 80% ; VS4, valeur subjective pour un effort de 100% ; (A) valeur subjective pour les patients schizophrènes de Genève ; (B) valeur subjective pour les patients schizophrènes de Berlin ; (C) valeur subjective pour les témoins de Genève ; (D) valeur subjective pour les témoins de Berlin.

5.10 Analyses excluant les valeurs aberrantes (outliers)

Après avoir exclu un patient genevois dont la valeur de l'AUC était aberrante, les résultats n'ont pas changé, sauf pour l'expression diminuée de la SNS où un effet temporel est apparu ($F = 4.43$; $P = .039$) (avec GS020 $F = 3.81$; $P = .055$) avec un score plus faible en T2.

Après exclusion des valeurs aberrantes pour les scores cliniques dans l'échantillon de patients, les résultats sont restés les mêmes et aucune corrélation n'a été trouvée entre l'AUC et les scores cliniques.

5.11 Analyse incluant uniquement les participants dont la valeur subjective à 40% d'effort (VS1) est supérieur ou égale à la valeur subjective à 100% d'effort (VS4)

Après avoir exclu les participants dont la VS1 était inférieure à la VS4, ce qui signifie qu'ils n'ont pas réduit l'effort comme prévu et qu'ils n'ont pas montré la ligne de valeur subjective descendante décrite ci-dessus (voir méthodes 3.4 Valeur subjective), nous avons vérifié si les résultats étaient différents. Les résultats étaient les mêmes que pour l'ensemble de l'échantillon en ce qui concerne l'AUC (tous les $P > .051$) et les corrélations (tous les $P > .064$).

Dans le groupe des patients, les résultats sont restés les mêmes, sans corrélation entre l'AUC et les scores cliniques (tous $P > .125$).

6 Discussion

Malgré leur importance et leur impact sur le fonctionnement quotidien des patients atteints de schizophrénie, le traitement des symptômes négatifs reste l'un des principaux besoins non satisfaits à l'heure actuelle. Par conséquent, l'étude des symptômes négatifs et la possibilité de disposer d'une mesure comportementale de ces symptômes peuvent nous aider à comprendre leurs mécanismes sous-jacents et conduire à un diagnostic plus précis et précoce de la schizophrénie, ainsi qu'à combler le vide thérapeutique existant en trouvant de nouvelles cibles de traitement.

Cette étude visait à évaluer l'utilisation de la prise de décision basée sur l'effort en tant que biomarqueur des symptômes négatifs, au moyen d'une tâche d'effort discounting qui exigeait de choisir entre ne pas appliquer d'effort et recevoir une récompense minimale ou appliquer différents niveaux d'effort physique simple associés à divers montants de récompense possibles plus élevés. La conception de l'étude a été choisie dans le but de tester l'association entre les résultats de la tâche et la psychopathologie, ainsi que sa stabilité dans le temps et d'un centre à l'autre.

Nous avons émis l'hypothèse que l'effort discounting serait plus élevée chez les patients que chez les témoins, car ils choisiraient de faire moins d'efforts malgré des récompenses plus élevées. Nous nous attendions également à ce que l'effort discounting soit associée aux symptômes négatifs de la schizophrénie, en particulier l'apathie, et à ce que ces résultats soient stables d'un centre à l'autre et dans le temps.

Pour la plupart des caractéristiques démographiques, les groupes correspondaient et aucune différence significative n'a été constatée. Comme prévu, les patients présentaient un BMI plus élevé (ce qui pourrait s'expliquer par le fait que la prise de poids est un effet secondaire bien connu des médicaments antipsychotiques) et avaient un niveau d'éducation plus faible. En ce qui concerne les revenus, la différence de monnaie, le salaire minimum et le coût de la vie font qu'il est difficile de tirer des conclusions en comparant les deux villes, mais il n'y avait pas de différence en comparant les Z-scores.

6.1 Différence entre les témoins et les patients

Contrairement à notre hypothèse principale, notre tâche n'a pas permis d'établir une discrimination entre les patients et les témoins, car nous n'avons pas constaté de différence dans la performance à la tâche et l'effort discounting entre les groupes de diagnostic (c'est-à-dire les patients par rapport aux témoins).

L'analyse de l'effort discounting a montré que les deux groupes de diagnostic (patients versus témoins) présentaient un effort discounting et qu'il n'y avait pas de différence entre les groupes. La performance à la tâche était similaire entre les deux groupes de participants (patients versus témoins) : il n'y avait pas de différence significative dans le nombre total d'essais réalisés, le nombre d'essais avec effort choisis ou le nombre d'essais avec effort réussis. Les quatre groupes ne différaient pas non plus en ce qui concerne le paiement reçu, le temps nécessaire pour atteindre la contraction volontaire maximale à la fin de la tâche ou le niveau de fatigue après la tâche.

Cependant, nous avons constaté une différence de force entre les patients et les témoins, les patients présentaient une force maximale inférieure à celle des témoins. Nous avons ensuite émis l'hypothèse que ce manque de force pouvait être dû à la présence de symptômes extrapyramidaux, mais aucune corrélation n'a été trouvée, ce qui suggère une autre explication.

6.2 Corrélation avec les symptômes négatifs

Contrairement à notre hypothèse principale, aucune corrélation significative n'a été trouvée entre l'effort discounting (AUC) et les paramètres utilisés pour évaluer les symptômes négatifs. Nous n'avons pas non plus trouvé de corrélation entre l'effort discounting et l'ensemble des symptômes psychotiques, la désorganisation, les symptômes positifs, la dépression, les troubles cognitifs, l'intolérance à l'incertitude, le fonctionnement global ou la motivation.

6.3 Comparaison avec les études précédentes

Nos résultats vont contre d'études antérieures qui suggèrent une différence entre les patients et les témoins ainsi qu'une corrélation entre l'effort discounting et les symptômes négatifs (Reddy 2015 ; Horan 2015 ; Barch 2014 ; Fervaha 2013 ; Gold 2013 ; McCarthy 2016 ; Treadway 2015 ; Wang 2016). Il est cependant important de noter que dans la plupart des études, même si une différence entre les témoins et les patients a été trouvée, cette différence était surtout présente lorsque la valeur de la récompense de la tâche difficile était la plus élevée et que la probabilité de la récompense était la plus certaine (Barch 2014 ; Fervaha 2013 ; Gold 2013 ; McCarthy 2016 ; Reddy 2015 ; Treadway 2015 ; Wang 2016). D'autres études ont trouvé des résultats similaires aux nôtres, sans différenciation entre

les patients et les témoins (Cathomas 2021 ; Docx 2015) et sans association entre les symptômes négatifs et l'effort physique (Fervaha 2013 ; Huang 2016 ; Docx 2015 ; Fervaha 2015 ; Cathomas 2021).

Il est vrai que les études sur la prise de décision basée sur l'effort dans la schizophrénie aboutissent à des résultats très divergents, que les différences de méthodologie pourraient expliquer.

Tout d'abord, différentes tâches d'effort ont été utilisées. En effet, aucune tâche de décision basée sur l'effort n'a été systématiquement associée à l'apathie, bien que les tâches de pression sur un bouton soient celles qui présentent des preuves plus claires et plus cohérentes de déficience dans la schizophrénie (Barch 2014 ; Fervaha 2013 ; Gold 2013 ; Treadway 2015 ; McCarthy 2017 ; Reddy 2015). Dans certaines études, le temps était une variable, car le choix de l'effort prenait plus de temps, ce qui nécessitait de reporter la récompense (Barch 2014 ; Fervaha 2013 ; Gold 2013). En outre, la plupart des tâches comportaient également une part d'incertitude, puisque la probabilité d'obtenir une récompense changeait, ce qui signifie que la volonté de prendre des risques pouvait jouer un rôle en tant que facteur influençant les décisions. Nous avons choisi de maintenir la probabilité d'obtenir la récompense à 100% et le temps était similaire que les participants aient choisi l'option avec ou sans effort, afin de supprimer ces facteurs de confusion possibles et de nous permettre d'isoler l'effet de la dévaluation de la récompense par l'effort physique (Hartmann 2015). L'implication de l'effort cognitif est également différente d'une tâche à l'autre. Nous avons choisi d'utiliser une tâche d'effort physique de type poignée de main car elle nécessite très peu d'effort cognitif. Cela peut influencer les résultats obtenus avec cette tâche puisque l'association entre l'évitement de l'effort physique et les troubles cognitifs constatée dans certaines études (Horan 2015 ; Gold 2013) peut suggérer que les patients évitent en fait, au moins partiellement, la partie cognitive de la tâche. Il se peut également que les différentes tâches ne mesurent pas les mêmes mécanismes et concepts sous-jacents. Deux études comparant différentes tâches montrent des résultats différents pour chaque tâche (Reddy 2015 ; Horan 2015 ; Renz 2021). Ces études vérifient également la corrélation entre les différentes tâches d'effort et trouvent une corrélation entre certaines tâches, mais pas toutes. (Reddy 2015 ; Horan 2015 ; Renz 2021).

Deuxièmement, il existe une grande variabilité dans la sélection des participants (âge, taille de l'échantillon, patients ambulatoires ou hospitalisés, critères d'inclusion ou d'exclusion). Docx et al (2014) affirment que l'âge moyen dans leur étude était de 30 ans et dans celle de Fervaha et al (2013) de 40 ans, ce qui pourrait expliquer les différents résultats si des anomalies dans la prise de décision basée sur l'effort apparaissaient plus tard dans la vie. Ceci est improbable car les symptômes négatifs sont présents dès le début ; mais à l'âge gériatrique, il est décrit que bien que les symptômes positifs tendent à disparaître, les symptômes négatifs ne disparaissent pas (McGlashan 1992).

Troisièmement, les études ont utilisé des instruments cliniques différents pour mesurer les symptômes négatifs ainsi que les variables considérées pour évaluer la performance des tâches, ce qui peut contribuer à la confusion. Nous avons utilisé des mesures spécifiques de l'apathie et de la motivation qui pourraient refléter plus directement ce symptôme que les échelles de symptômes négatifs, comme la MAS et l'ABQ, mais aucune association n'a été trouvée. Enfin, certaines études ont séparé le groupe de patients en fonction de la sévérité des symptômes négatifs et la corrélation entre l'effort discounting et les symptômes négatifs était plus forte ou seulement trouvée lorsque les patients avaient des niveaux plus élevés de ces symptômes (Barch 2014 ; Gold 2013 ; Hartmann 2015 ; Serper 2017 ; Reddy 2015 ; Horan 2015 ; Treadway 2015 ; Wang 2015 ; Moran 2017 ; Strauss 2016), et en particulier les symptômes motivationnels (Strauss 2016 ; Fervaha 2013 ; Barch 2014).

Cette différence de méthodologie et la possibilité que différentes tâches mesurent différents aspects des symptômes négatifs peuvent expliquer en partie pourquoi nos résultats ne correspondent pas à ceux trouvés par d'autres équipes.

Bien qu'une meilleure standardisation des tâches et de l'évaluation psychopathologique pourrait certainement nous permettre d'obtenir des résultats plus cohérents, elle ne résoudra peut-être pas complètement ce problème. Malgré quelques différences méthodologiques entre notre étude et deux études antérieures (Hartmann 2015 ; Cathomas 2021), les résultats ne se recoupent pas. Hartmann et al. ont trouvé une corrélation entre l'effort discounting et l'apathie, contrairement à nous. Cependant, ils n'ont pas trouvé de différence dans l'AUC entre le groupe à faible apathie et le groupe témoin, mais les patients à forte apathie présentaient plus d'effort discounting que les témoins. Plus important encore, lorsque l'on compare l'échantillon complet de patients et de témoins, une différence dans l'effort discounting n'a été observée que dans le niveau d'effort de 40 %, les témoins réduisant moins l'effort que les patients. Ce résultat implique que la sévérité des symptômes négatifs joue un rôle important et, dans notre étude, nous n'avons pas séparé les patients présentant des symptômes négatifs élevés de ceux présentant des symptômes négatifs faibles. Une autre différence entre cette étude et la nôtre est la sélection des patients, car ils ont utilisé un échantillon de patients hospitalisés, ce qui pourrait signifier une plus grande altération globale du fonctionnement et une plus grande sévérité des symptômes que notre échantillon. En utilisant la même tâche et les mêmes méthodes, Cathomas et al. (2021) ont obtenu des résultats similaires aux nôtres. Ils n'ont trouvé aucune différence entre les patients et les témoins et aucune association entre les symptômes négatifs ou l'apathie et l'effort discounting.

Ils ont trouvé une corrélation entre les scores de désorganisation PANSS et l'effort discounting, les patients les plus désorganisés faisant plus d'efforts pour moins de récompenses. Ils ont également constaté qu'une forte proportion de patients ne présentait pas d'effort discounting, contrairement à nos résultats.

Cependant, il est possible que ces différents résultats illustrent la même chose. Les résultats peuvent également être liés à l'hétérogénéité des symptômes de la schizophrénie, non seulement entre les individus, mais aussi au sein d'un même individu. Étant donné la fluctuation des symptômes de la schizophrénie dans le temps en raison de multiples facteurs à la fois biologiques et psychosociaux, le moment de l'échantillonnage des individus (en ce qui concerne le temps écoulé depuis l'apparition de la maladie, l'évolution de la maladie, l'exacerbation ou la rémission actuelle des symptômes, les médicaments ou les changements hormonaux) ainsi que l'heure de la journée devraient être pris en compte dans les plans de recherche, car ils peuvent influencer les résultats (Weickert 2013 ; Scarr 2015).

Étant donné la complexité des symptômes négatifs et le fait que des symptômes négatifs différents ont peut-être des mécanismes sous-jacents différents, il se peut que les tâches, et plus spécifiquement la nôtre, ne mesurent pas exactement les mêmes aspects des symptômes négatifs que ceux mesurés par l'évaluation clinique. Il convient de noter que les tâches d'effort évaluent un comportement très spécifique pour une simple récompense monétaire à un moment précis, donnant un renforcement et un plaisir instantanés, alors que les questionnaires cliniques nécessitent un rapport rétrospectif sur une période plus longue, basé sur la vie réelle où un très large spectre de comportements potentiels a un large éventail de récompenses différentes et éventuellement retardées. Thomsen et al. (2015), ont suggéré que l'utilisation de récompenses secondaires telles que la récompense monétaire, qui est un concept abstrait, signifiait qu'elle pouvait être traitée d'une manière différente des récompenses primaires (telles que la nourriture et la boisson) utilisées dans les modèles animaux, ce qui pourrait

signifier des mécanismes sous-jacents différents et donc une association différente avec l'apathie (Thomsen 2015).

D'autre part, les tâches actuelles rendent difficile la séparation de l'effet de l'évaluation de la récompense et de l'aversion pour l'effort. Pour mieux isoler l'effort, Gold et al. suggèrent de recourir à une tâche dans laquelle l'effort varie, mais pas la récompense, ce qui réduit le rôle de la valorisation relative (Gold 2015b). Une telle tâche a été utilisée par Decombe et al. (2020), qui s'est concentré sur l'effort sans récompense afin d'exclure l'évaluation de la récompense de l'équation. Ils ont constaté que l'effort et la difficulté perçus étaient plus élevés dans le groupe schizophrène, mais que la performance était similaire entre les patients et les témoins, ce qui suggère qu'ils mobilisent plus d'efforts pour accomplir la tâche et que le fait d'avoir un BMI plus élevé fait que les patients perçoivent la même tâche comme étant plus difficile et plus exigeante en termes d'effort.

D'autres variables peuvent également jouer leur rôle et influencer les résultats, comme le montre l'étude de Reddy et al, qui se concentre sur les croyances défaitistes et sur la façon dont elles modulent la relation entre l'effort discounting et les symptômes négatifs (Reddy 2018). Il se peut également que pour les individus qui présentent moins de motivation et de plaisir au quotidien, s'engager dans une nouvelle tâche de type jeu qui implique de gagner de l'argent soit particulièrement gratifiant.

Nous avons analysé et comparé la perception de l'effort et l'évaluation de la récompense en comparant les valeurs de l'EVA pour les 4 niveaux d'effort, les 8 montants de récompense et les 20 combinaisons effort-récompense dans l'ensemble de l'échantillon de patients et de témoins. Comme prévu, la perception de l'effort augmente avec l'augmentation de l'effort demandé, et ce dans tous les groupes. Dans le cas de l'évaluation de la récompense, en général, la valorisation augmente avec la valeur de la récompense. En ce qui concerne la satisfaction de la combinaison effort-récompense, pour chaque niveau d'effort, la satisfaction à l'égard du choix augmente à mesure que la récompense augmente et, pour la même récompense, la satisfaction diminue à mesure que le niveau d'effort augmente.

Certaines différences ont été observées entre le groupe témoin et le groupe de patients. Les patients ont perçu plus d'efforts que les témoins pour le niveau d'effort de 40 %, mais ont perçu moins d'efforts que les témoins pour le niveau d'effort de 100 %. Pour la combinaison effort-récompense, au niveau d'effort de 80 % et 100 %, il y avait une différence entre les groupes de diagnostic pour les choix 15, 16 et 20 (voir tableau 2), les patients valorisant des choix d'efforts moins élevés associés à une récompense élevée et valorisant des choix d'efforts plus élevés associés à une récompense plus faible, ce qui pourrait suggérer des erreurs de calcul de l'effort dans ce groupe de diagnostic.

6.4 Reproductibilité des résultats entre les centres

Un autre point important de cette étude était de vérifier si les résultats étaient reproductibles d'un centre à l'autre (Genève et Berlin). La performance des tâches était globalement similaire entre Genève et Berlin. Cependant, il est important de noter que certains résultats ont montré une différence entre les deux villes. Les participants des deux villes différaient en termes de force (contraction volontaire maximale) et de temps pour atteindre la contraction volontaire maximale au début de la tâche, les participants de Berlin étant plus rapides pour atteindre la contraction volontaire maximale au début de la tâche et appliquant moins de force. Il existe un lien possible entre ces deux paramètres, l'explication pouvant être que les participants atteignaient plus rapidement leur contraction volontaire maximale puisqu'ils appliquaient moins de force à la poignée.

Les participants de Berlin ont perçu plus d'effort pour tous les niveaux d'effort, à l'exception de l'effort maximal, et certains niveaux de récompense ont été mieux évalués à Berlin (0.2 CHF/0.1 €, 1 CHF/0.5 €, 2 CHF/1 €, 10 CHF/5 €). Pour la combinaison effort-récompense de l'EVA, au niveau d'effort de 80% et 100%, certains choix (12, 13, 17, 18, 19) ont obtenu des scores de satisfaction plus élevés à Berlin. La plus grande satisfaction à l'égard des récompenses peut être liée au fait que les revenus sont plus faibles dans cette ville allemande.

Nous avons également trouvé des différences significatives dans la symptomatologie entre les patients des deux villes : les patients de Berlin avaient tendance à être plus symptomatiques, présentant des niveaux plus élevés d'apathie et plus de symptômes positifs en T1 et T2 et plus de désorganisation en T2 que ceux de Genève. D'autre part, les patients de Genève présentaient plus de troubles cognitifs, bien qu'ils aient moins de symptômes psychotiques et plus de symptômes extrapyramidaux, à l'admission.

Nous pouvons émettre plusieurs hypothèses concernant les différences constatées. Elles pourraient être expliquées par des stratégies de soins différentes entre les deux villes. Une autre possibilité c'est que les patients genevois soient sous des doses plus élevées de neuroleptiques, expliquant la symptomatologie plus basse ainsi que les symptômes extrapyramidaux plus élevés et les troubles cognitifs qui pourraient être un effet secondaire de ces molécules. Il n'y a cependant pas de différence entre les villes en ce qui concerne les équivalents de rispéridone et pas de corrélation entre les symptômes extrapyramidaux et la médication. Le fait que l'entretien clinique dépende de l'expérience de l'enquêteur ainsi que le fait que pour certaines échelles aucune traduction validée n'était disponible, peuvent expliquer en partie la différence. Ils dépendent également des déclarations des patients et peuvent être influencés par des troubles cognitifs, en particulier des déficits de la mémoire de travail, ce qui rend ces déclarations peu fiables. Cela peut expliquer les différences de résultats entre les deux villes en ce qui concerne les symptômes des patients : comme les patients de Genève présentaient davantage de troubles cognitifs, leurs rapports pourraient être moins précis et donner lieu à des résultats plus optimistes que ceux de Berlin.

Pour réduire ces facteurs de confusion possibles, il faudrait peut-être utiliser une évaluation écologique des symptômes négatifs, en utilisant par exemple l'évaluation écologique momentanée (EMA), comme le suggèrent Moran et al. (Moran 2017) et rechercher une corrélation entre les tâches et l'évaluation écologique. Gard et al. (2014), ont testé l'EMA chez des patients par rapport à des témoins : il n'y avait pas de différence dans le nombre d'activités ou d'objectifs rapportés, cependant les patients se sont engagés dans moins d'activités exigeant des efforts et se sont fixés des objectifs exigeant moins d'efforts.

6.5 Stabilité des résultats dans le temps

En général, les résultats n'ont pas changé de manière significative avec le temps, puisqu'ils étaient similaires à l'admission (T1) et trois mois plus tard (T2). Comme en T1, les quatre groupes ont maintenu l'effort discounting en T2 et aucune corrélation entre l'effort discounting et les paramètres cliniques n'a été trouvée.

6.6 Limites de l'étude

Notre étude présente quelques limites. En ce qui concerne la conception de la tâche, la récompense n'a pas été adaptée individuellement au revenu annuel de chaque sujet, ce qui peut avoir rendu la récompense monétaire plus attrayante pour les patients que pour les témoins et pour les participants

de Berlin que pour ceux de Genève. Ceux qui ont accès à moins d'argent peuvent être plus disposés à faire des efforts en échange d'argent, et les patients souffrant d'une schizophrénie ont souvent un statut socio-économique inférieur.

En ce qui concerne l'échantillon, notre population était principalement masculine, ce qui peut ne pas représenter la population générale et nous a empêchés d'évaluer l'influence du genre dans l'effort discounting. De plus, les patients sélectionnés étaient suffisamment motivés pour participer à l'étude, ce qui constitue un biais dans ce sens que les patients avec les symptômes négatifs les plus sévères n'étaient pas inclus. De plus, ce problème a potentiellement limité notre capacité de détecter des différences entre les groupes et des associations avec des symptômes négatifs motivationnels.

Nous avons également un nombre important de données manquantes pour T2. Cependant, cela n'a pas constitué un problème majeur car le numéro de participants atteints diagnostic d'une schizophrénie ou d'un trouble apparenté en T2 était de 75. Cela représente plus que le numéro minimal nécessaire de 46 participants selon l'analyse de puissance.

7 Conclusion

En conclusion, la prise de décision basée sur l'effort n'a pas rempli les critères pour être un biomarqueur : elle n'a pas pu différencier les participants sains des participants schizophrènes, ni montrer une association avec les symptômes négatifs et l'apathie. La plupart des résultats étaient similaires d'une ville à l'autre, mais il y avait quelques différences. Les résultats étaient globalement les mêmes en T1 et T2.

En effet, certains marqueurs qui semblent avoir un potentiel théorique élevé ne correspondent pas toujours à ces attentes dans le monde réel. Un biomarqueur isolé ne suffira probablement pas, étant donné la complexité de la maladie, et une combinaison de marqueurs, telle que celle utilisée dans la maladie d'Alzheimer, sera probablement nécessaire. (Weickert 2013; Scarr 2015)

8 Bibliographie

- Addington, D., Addington, J., Maticka-Tyndale, E. (1993). Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *British journal of Psychiatry*, 163(S22), 39-44.
- Andreasen, N.C. (1982). Negative symptoms in schizophrenia : Definition and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry*, 39 (7), 784–788.
- Andreasen, N.C. (1984). The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). University of Iowa, Iowa City.
- Andreasen, N.C. (1987). The diagnosis of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 13(1), 9-22.
- Andreasen, N.C. (1989). The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): Conceptual and Theoretical Foundations. *British Journal of Psychiatry*, 155(S7), 49-52.
- Andreasen, N.C. (2000). Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Research Reviews*, 31(2-3), 106-112.
- Arango, C., Buchanan, R.W., Kirkpatrick, B., Carpenter, W.T. (2004). The deficit syndrome in schizophrenia: implications for the treatment of negative symptoms. *European Psychiatry*, 19(1), 21-26.
- Atkinson, A. J., Colburn, W. A., DeGruttola, V. G., DeMets, D. L., Downing, G. J., Hoth, D. F., Oates, J. A., Peck, C. C., Schooley, R. T., Spilker, B. A., Woodcock, J., Zeger, S. L. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 69(3), 89-95.
- Balleine, B.W., O'doherty, J.P. (2010). Human and rodent homologies in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 48-69.
- Barch, D. M., Dowd, E. C. (2010). Goal representations and motivational drive in schizophrenia: the role of prefrontal–striatal interactions. *Schizophrenia bulletin*, 36(5), 919-934.
- Barch, D. M., Treadway, M. T., Schoen, N. (2014). Effort, anhedonia, and function in schizophrenia: reduced effort allocation predicts amotivation and functional impairment. *Journal of abnormal psychology*, 123(2), 387.
- 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. *American Journal of Psychiatry*, 157(4), 549-559.
- Blanchard, J.J., Cohen, A.S., (2006). The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophrenia bulletin*, 32 (2), 238–245.
- Blanchard, J.J., Kring, A.M., Horan, W.P., Gur, R., (2011). Toward the next generation of negative symptom assessments: the collaboration to advance negative symptom assessment in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 37 (2), 291–299.
- Bleuler, E. (1911). *Dementia Praecox und die Gruppe der Schizophrenien*.
- Carpenter, W.T., Heinrichs, D.W., Alphas, L. D. (1985). Treatment of negative symptoms. *Schizophrenia bulletin*, 11(3), 440-452.
- Cathomas, F., Klaus, F., Guetter, K., Seifritz, E., Hartmann-Riemer, M. N., Tobler, P. N., ... Kaliuzhna, M. (2021). Associations between negative symptoms and effort discounting in patients with schizophrenia and major depressive disorder. *Schizophrenia Bulletin Open*, 2(1), sgab022.
- Culbreth, A. J., Moran, E. K., Barch, D. M. (2018). Effort-based decision-making in schizophrenia. *Current opinion in behavioral sciences*, 22, 1-6.
- Décombe, A., Brunel, L., Capdevielle, D., Raffard, S. (2020). Too much or too little? Exploring effort perception in schizophrenia within the framework of motivational intensity theory. *Cognitive Neuropsychiatry*, 25(4), 312-327.

- Docx, L., De La Asuncion, J., Sabbe, B., Hoste, L., Baeten, R., Warnaeerts, N., Morrens, M. (2015). Effort discounting and its association with negative symptoms in schizophrenia. *Cognitive neuropsychiatry*, 20(2), 172-185.
- Dolan, R. J., Dayan, P. (2013). Goals and habits in the brain. *Neuron*, 80(2), 312-325.
- Dollfus, S., Mach, C., Morello, R. (2016). Self-evaluation of negative symptoms: a novel tool to assess negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 42(3), 571-578.
- Fervaha, G., Graff-Guerrero, A., Zakzanis, K. K., Foussias, G., Agid, O., Remington, G. (2013). Incentive motivation deficits in schizophrenia reflect effort computation impairments during cost-benefit decision-making. *Journal of psychiatric research*, 47(11), 1590-1596.
- Fervaha, G., Fousias, G., Agid, O., & Remington, G. (2014a). Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia. *European Psychiatry*, 29(7), 449-455.
- Fervaha, G., Duncan, M., Fousias, G., Agid, O., Faulkner, G. E., Remington, G. (2015). Effort-based decision making as an objective paradigm for the assessment of motivational deficits in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 168(1-2), 483-490.
- Fioravanti, M., Bianchi, V., Cinti, M. E. (2012). Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC psychiatry*, 12(1), 1-20.
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E., Clare, L. (2005). A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychology review*, 15, 73-95.
- Fousias, G., Remington, G. (2010). Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam's razor. *Schizophrenia bulletin*, 36(2), 359-369.
- Frances, A., Pincus, H. A., First, M. B. (1994). The global assessment of functioning scale (GAF). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4.
- Freeston, M.H., Rheaume, J., Letarte, H., Dugas, M.J., Ladouceur, R. (1994). Why Do People Worry? *Personality and Individual Differences*, 17, 791-802.
- Gard, D. E., Sanchez, A. H., Cooper, K., Fisher, M., Garrett, C., Vinogradov, S. (2014). Do people with schizophrenia have difficulty anticipating pleasure, engaging in effortful behavior, or both?. *Journal of abnormal psychology*, 123(4), 771.
- Gerlach, J., Korsgaard, S., Clemmesen, P., Lauenstein, A. M. L., Magelund, G., Noring, U., ... Casey, D. E. (1993). The St. Hans Rating Scale for extrapyramidal syndromes: reliability and validity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 87(4), 244-252.
- Gold, J. M., Waltz, J. A., Prentice, K. J., Morris, S. E., & Heerey, E. A. (2008). Reward processing in schizophrenia: a deficit in the representation of value. *Schizophrenia bulletin*, 34(5), 835-847.
- Gold, J.M., Strauss, G.P., Waltz, J.A., Robinson, B.M., Brown, J.K., Frank, M.J. (2013). Negative symptoms of schizophrenia are associated with abnormal effort-cost computations. *Biological psychiatry*, 74(2), 130-136.
- Gold, J.M., Kool, W., Botvinick, M.M., Hubzin, L., August, S., Waltz, J.A. (2015). Cognitive effort avoidance and detection in people with schizophrenia. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 15, 145-154.
- Green, M.F., Helleman, G., Horan, W.P., Lee, J., Wynn, J.K. (2012). From perception to functional outcome in schizophrenia: modeling the role of ability and motivation. *Archives of general psychiatry*, 69(12), 1216-1224.
- Green, M.F., Horan, W.P., Barch, D.M., Gold, J.M. (2015). Effort-based decision making: a novel approach for assessing motivation in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 41(5), 1035-1044.
- Hager, O. M., Kirschner, M., Bischof, M., Hartmann-Riemer, M. N., Kluge, A., Seifritz, E., ... & Kaiser, S. (2015). Reward-dependent modulation of working memory is associated with negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 168(1-2), 238-244.
- Harvey, P. D., Koren, D., Reichenberg, A., Bowie, C. R. (2006). Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship?. *Schizophrenia bulletin*, 32(2), 250-258.

- Hartmann, M. N., Hager, O. M., Reimann, A. V., Chumbley, J. R., Kirschner, M., Seifritz, E., ... & Kaiser, S. (2015). Apathy but not diminished expression in schizophrenia is associated with discounting of monetary rewards by physical effort. *Schizophrenia bulletin*, 41(2), 503-512.
- Hartmann-Riemer, M., Kirschner, M., Kaiser, S. (2018). Effort-based decision-making paradigms as objective measures of apathy in schizophrenia?. *Current opinion in behavioral sciences*, 22, 70-75.
- Heinrichs, R. W., Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426.
- Horan, W.P., Kring, A.M., Blanchard, J.J. (2006). Anhedonia in schizophrenia: a review of assessment strategies. *Schizophrenia bulletin*, 32(2), 259–273.
- Horan, W.P., Kring, A.M., Gur, R.E., Reise, S.P., Blanchard, J.J. (2011). Development and psychometric validation of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS). *Schizophrenia research*, 132 (2–3), 140–145.
- Horan, W. P., Reddy, L. F., Barch, D. M., Buchanan, R. W., Dunayevich, E., Gold, J. M., ... & Green, M. F. (2015). Effort-based decision-making paradigms for clinical trials in schizophrenia: part 2—external validity and correlates. *Schizophrenia bulletin*, 41(5), 1055-1065.
- Huang, J., Yang, X. H., Lan, Y., Zhu, C. Y., Liu, X. Q., Wang, Y. F., ... & Chan, R. C. (2016). Neural substrates of the impaired effort expenditure decision making in schizophrenia. *Neuropsychology*, 30(6), 685.
- Kaiser, S., Lyne, J., Agartz, I., Clarke, M., Mørch-Johnsen, L., Faerden, A. (2017). Individual negative symptoms and domains—relevance for assessment, pathomechanisms and treatment. *Schizophrenia research*, 186, 39-45.
- Kapur, S., Phillips, A. G., Insel, T. R. (2012). Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it?. *Molecular psychiatry*, 17(12), 1174-1179.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 13(2), 261-276.
- Keefe, R. S., Goldberg, T. E., Harvey, P. D., Gold, J. M., Poe, M. P., & Coughenour, L. (2004). The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophrenia research*, 68(2-3), 283-297.
- Kirkpatrick, B., Fenton, W.S., Carpenter Jr., W.T., Marder, S.R. (2006). The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophrenia bulletin*. 32(2), 214–219.
- Kirkpatrick, B., Fischer, B. (2006). Subdomains within the negative symptoms of schizophrenia: commentary. *Schizophrenia bulletin*, 32(2), 246-249.
- Kirkpatrick, B., Strauss, G.P., Nguyen, L., Fischer, B.A., Daniel, D.G., Cienfuegos, A., Marder, S.R. (2011). The brief negative symptom scale: psychometric properties. *Schizophrenia bulletin*, 37(2), 300–305.
- Kirkpatrick, B. (2014). Developing concepts in negative symptoms: primary vs secondary and apathy vs expression. *The Journal of clinical psychiatry*, 75(suppl 1), 4313.
- Kirschner, M., Aleman, A., Kaiser, S. (2017). Secondary negative symptoms—a review of mechanisms, assessment and treatment. *Schizophrenia research*, 186, 29-38.
- Keefe, R. S., Bilder, R. M., Davis, S. M., Harvey, P. D., Palmer, B. W., Gold, J. M., ... Neurocognitive Working Group. (2007). Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Archives of general psychiatry*, 64(6), 633-647.
- Kraepelin, E. (1899): *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. 6. Auflage, Leipzig J. A. Barth.
- Kring, A.M., Moran, E.K. (2008). Emotional response deficits in schizophrenia: insights from affective science. *Schizophrenia bulletin*. 34(5), 819–834.
- Kring, A. M., Barch, D. M. (2014). The motivation and pleasure dimension of negative symptoms: neural substrates and behavioral outputs. *European Neuropsychopharmacology*, 24(5), 725-736.

- Lecrubier, Y., Sheehan, D. V., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., Sheehan, K. H., ... & Dunbar, G. C. (1997). The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *European psychiatry*, 12(5), 224-231.
- Lindenmayer, J. P., Grochowski, S., & Hyman, R. B. (1995). Five factor model of schizophrenia: replication across samples. *Schizophrenia research*, 14(3), 229-234.
- The MathWorks Inc. (2021). MATLAB version: 9.11.0 (R2021b), Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc.
- Marder, S.R., Galderisi, S. (2017). The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*, 16(1), 14-24.
- Marin, R. S., Biedrzycki, R. C., Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry research*, 38(2), 143-162.
- Martins-de-Souza, D. (2013). Biomarkers for psychiatric disorders: where are we standing?. *Disease markers*, 35(1), 1.
- McCarthy, J. M., Treadway, M. T., Bennett, M. E., Blanchard, J. J. (2016). Inefficient effort allocation and negative symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 170(2-3), 278-284.
- Moran, E. K., Culbreth, A. J., Barch, D. M. (2017). Ecological momentary assessment of negative symptoms in schizophrenia: Relationships to effort-based decision making and reinforcement learning. *Journal of abnormal psychology*, 126(1), 96.
- Morosini, P. L., Magliano, L., Brambilla, L., Ugolini, S., Pioli, R. (2000). Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101, 323-329.
- McGlashan, T. H., Fenton, W. S. (1992). The positive-negative distinction in schizophrenia: review of natural history validators. *Archives of general psychiatry*, 49(1), 63-72.
- Picardi, A., Viroli, C., Tarsitani, L., Miglio, R., de Girolamo, G., Dell'Acqua, G., Biondi, M. (2012). Heterogeneity and symptom structure of schizophrenia. *Psychiatry research*, 198(3), 386-394.
- Reddy, L. F., Horan, W. P., Barch, D. M., Buchanan, R. W., Dunayevich, E., Gold, J. M., ... Green, M. F. (2015). Effort-based decision-making paradigms for clinical trials in schizophrenia: part 1—psychometric characteristics of 5 paradigms. *Schizophrenia bulletin*, 41(5), 1045-1054.
- Reddy, L. F., Horan, W. P., Barch, D. M., Buchanan, R. W., Gold, J. M., Marder, S. R., ... Green, M. F. (2018). Understanding the association between negative symptoms and performance on effort-based decision-making tasks: the importance of defeatist performance beliefs. *Schizophrenia bulletin*, 44(6), 1217-1226.
- Renz, K. E., Schlier, B., & Lincoln, T. M. (2023). Are effort-based decision-making tasks worth the effort?—A study on the associations between effort-based decision-making tasks and self-report measures. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 32(1), e1943.
- Sayers, S. L., Curran, P. J., Mueser, K. T. (1996). Factor structure and construct validity of the Scale for the Assessment of Negative Symptoms. *Psychological Assessment*, 8(3), 269.
- 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.
- Scarr, E., Millan, M. J., Bahn, S., Bertolino, A., Turck, C. W., Kapur, S., ... Dean, B. (2015). Biomarkers for psychiatry: the journey from fantasy to fact, a report of the 2013 CINP think tank. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(10), pyv042.
- Selten, J. P., Wiersma, D., Van den Bosch, R. J. (2000). Distress attributed to negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 26(3), 737-744.
- Shenhav, A., Botvinick, M. M., Cohen, J. D. (2013). The expected value of control: an integrative theory of anterior cingulate cortex function. *Neuron*, 79(2), 217-240.

- Strauss, G. P., Horan, W. P., Kirkpatrick, B., Fischer, B. A., Keller, W. R., Miski, P., ... Carpenter Jr, W. T. (2013). Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition–apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *Journal of psychiatric research*, 47(6), 783-790.
- Strauss, G. P., Waltz, J. A., Gold, J. M. (2014a). A review of reward processing and motivational impairment in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 40(Suppl_2), S107-S116.
- Strauss, G. P., Waltz, J. A., & Gold, J. M. (2014b). A review of reward processing and motivational impairment in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 40(Suppl_2), S107-S116.
- Strauss, G. P., Whearty, K. M., Morra, L. F., Sullivan, S. K., Ossenfort, K. L., & Frost, K. H. (2016). Avolition in schizophrenia is associated with reduced willingness to expend effort for reward on a Progressive Ratio task. *Schizophrenia research*, 170(1), 198-204.
- Thomsen, K. R., Whybrow, P. C., Kringelbach, M. L. (2015). Reconceptualizing anhedonia: novel perspectives on balancing the pleasure networks in the human brain. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 9(49).
- Treadway, M. T., Buckholtz, J. W., Schwartzman, A. N., Lambert, W. E., Zald, D. H. (2009). Worth the ‘EEfRT’? The effort expenditure for rewards task as an objective measure of motivation and anhedonia. *PloS one*, 4(8), e6598.
- Treadway, M. T., Peterman, J. S., Zald, D. H., Park, S. (2015). Impaired effort allocation in patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 161(2-3), 382-385.
- Wallwork, R. S., Fortgang, R., Hashimoto, R., Weinberger, D. R., Dickinson, D. (2012). Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophrenia research*, 137(1-3), 246-250.
- Walton, M. E., Rudebeck, P. H., Bannerman, D. M., Rushworth, M. F. (2007). Calculating the cost of acting in frontal cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1104(1), 340-356.
- Wang, J., Huang, J., Yang, X. H., Lui, S. S., Cheung, E. F., Chan, R. C. (2015). Anhedonia in schizophrenia: Deficits in both motivation and hedonic capacity. *Schizophrenia research*, 168(1-2), 465-474.
- Weickert, C. S., Weickert, T. W., Pillai, A., Buckley, P. F. (2013). Biomarkers in schizophrenia: a brief conceptual consideration. *Disease markers*, 35(1), 3.
- Weissman, A. N., Beck, A. T. (1978). Development and validation of the Dysfunctional Attitude Scale: A preliminary investigation. White, L., Harvey, P. D., Opler, L., Lindenmayer, J. P. (1997). Empirical Assessment of the Factorial Structure of Clinical Symptoms in Schizophrenia A Multisite, Multimodel Evaluation of the Factorial Structure of the Positive and Negative Syndrome Scale. *Psychopathology*, 30(5), 263-274.
- Wolf, D. H., Satterthwaite, T. D., Kantrowitz, J. J., Katchmar, N., Vandekar, L., Elliott, M. A., Ruparel, K. (2014). Amotivation in schizophrenia: integrated assessment with behavioral, clinical, and imaging measures. *Schizophrenia bulletin*, 40(6), 1328-1337.