

**UNIVERSITE DE LILLE**

ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE ET SANTE

**THESE D'UNIVERSITE**

---

**Etude du sentiment de familiarité chez les patients atteints de schizophrénie,  
impact sur le risque de comportements violents**

---

**MATHILDE HORN**

**Thèse soutenue publiquement le 4 juillet 2017**

**en vue de l'obtention du grade de Docteur de l'Université**

**DISCIPLINE : NEUROSCIENCES**

**Jury :**

Dr Nathalie GEORGES	Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris-VI	Rapporteuse
Pr Samuel LEISTEDT	Université libre de Bruxelles - Belgique Université de Mons - Belgique	Rapporteur
Pr Pierre THOMAS	Université Lille 2 Droit et Santé	Examineur
Dr Alexandre DUMAIS	Université de Montréal - Québec, Canada	Examineur
Dr Delphine PINS	Université Lille 2 Droit et Santé	Directrice

## REMERCIEMENTS

---

Ce travail de thèse n'aurait pu être réalisé sans la participation, et le soutien de beaucoup. Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à ce projet, et concouru à son aboutissement.

Je tiens très particulièrement à remercier,

*Pr Pierre Thomas,*

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, je vous remercie pour votre soutien tout au long de mon parcours. Veuillez trouver ici le témoignage de mes plus sincères remerciements pour votre contribution à l'aboutissement de ce travail.

*Dr Nathalie Georges, Pr Samuel Leistedt,*

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant d'évaluer ce travail de thèse. Je tiens à vous témoigner de ma reconnaissance et de mon profond respect.

*Dr Alexandre Dumais,*

Je te remercie pour ton accueil à Montréal et pour m'y avoir fait découvrir et aimer le monde de la psychiatrie en milieu pénitentiaire. Je te remercie également de ta grande disponibilité, et de ton soutien enthousiaste.

*Dr Delphine Pins,*

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Merci pour ta confiance, tes conseils, ta disponibilité, et pour tout ce que tu m'as appris.

*Pr Guillaume Vaiva,*

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée pendant ces quatre années. Veuillez trouver ici l'expression de mes plus vifs remerciements.

*Pr Renaud Jardri,*

Ta rigueur scientifique est un exemple, je te remercie pour tes précieux conseils, et ta disponibilité.

*Axelle et Laura,*

Je vous remercie pour votre contribution considérable et votre enthousiasme à partager ces travaux.

*Ali,*

Je te remercie pour tes conseils éclairés et ta motivation contagieuse, merci aussi pour ces moments d'écoute bienveillante et de compréhension, pour ta formation aux concepts des mondes et de l'île.

*Thomas,*

Merci pour ton soutien dans la réalisation de ces travaux, et plus largement dans nos galères partagées avec le monde de la justice.

*Tous mes collègues,*

Pour votre soutien amical, vos conseils, et tous ces moments passés ensemble.

*Les internes de De Clérambault,*

Julien, Gaspard, Juliette, Lucile, Laure, Xavier, Driss, Nadine, Claire, Anne, Jacques, Eugénie, Audrey, Victoire, Alice, Vincent, Benoit.

*Farida, les équipes soignantes,*

*L'équipe du centre de Recherche de l'Institut Philippe Pinel de Montréal, Gilles Coté, Jeanne Vachon,*

*Mes amis qui m'ont accompagnée au cours de ces années,*

*Steph et Vinny,*

Pour votre amitié, votre présence permanente, votre bonne humeur en toute circonstance, votre accueil, votre gentillesse.

*Pierre,*

Pour ces bons moments partagés à Lille, Montpellier, Poitiers, Chambéry, Nantes, Bruxelles, Lambersart, sportifs et moins sportifs, qui ont tous contribué à rendre ces années heureuses.

*Amandine, Isabelle, Elsa,*

Pour votre fidèle amitié, votre écoute, et vos conseils bienveillants.

*Jean Marie,*

Pour toutes les réunions scientifiques que nous avons partagées ensemble, ton sérieux qui fut un exemple pour moi, ton manque de sérieux qui en fut un aussi.

*Dave, Pierre et tous les Montréalais,*

Temporaires ou définitifs, qui ont été notre famille pendant un an.

*Celles qui sont là depuis le début, et parfois plus longtemps, Clara, Céline, Julie, Anne Charlotte, Aurély.*

*Ainsi qu'à tous les autres.*

*Ma famille, ma belle-famille, et mes proches,*

*Marie,*

*Mon grand-père,*

*Ma mère,*

Tu es un exemple de courage et d'optimisme, merci pour ton soutien et ton amour.

*Lucie et Loulou,*

Pour votre présence en toutes circonstances, pour votre petit grain de folie.

*Fabien,*

Qui est un peu tout ça à la fois, merci pour ton réconfort, ta patience, ta présence au quotidien, merci pour ton amour.

*Nils,*

Pour ton énergie et ta bonne humeur qui nous comblent de bonheur au quotidien, pour avoir fait tes nuits à 1 mois.

*Toi qui n'est pas encore là,*

Mais qui a vécu ces derniers moments au plus près de moi.

*A celles et ceux qui ne sont pas là.*

*A la mémoire de mon père,*

Qui aurait lu cette thèse du premier au dernier mot,  
et surtout les passages en français,  
Qui n'aurait pas manqué un mot de la soutenance,  
Qui aurait été fier, en prétendant le contraire.

## TABLE DES MATIERES

<b>RESUME</b>	<b>9</b>
<b>PREAMBULE</b>	<b>11</b>
<b>PARTIE THEORIQUE</b>	<b>13</b>
<b>1. LE SENTIMENT DE FAMILIARITE</b>	<b>15</b>
1.1. DEFINITIONS .....	15
1.2. LES THEORIES DE LA RECONNAISSANCE .....	16
1.2.1. MODELISATION DE LA FAMILIARITE .....	16
1.2.2 LA THEORIE DES DOUBLES PROCESSUS .....	17
1.2.3.LA THEORIE DU PROCESSUS UNIQUE .....	19
1.3. LES METHODES D'ETUDE .....	21
1.3.1. METHODES ISSUES DE L'ETUDE DE LA MEMOIRE DE RECONNAISSANCE .....	21
1.3.2. METHODES D'ETUDE QUANTITATIVE .....	25
1.3.3. METHODES D'ETUDES BASEES SUR LA FAMILIARITE SPECIFIQUE .....	26
<b>2. BASES CEREBRALES DU SENTIMENT DE FAMILIARITE</b>	<b>29</b>
2.1. BASES CEREBRALES DE LA FAMILIARITE ET DU SOUVENIR .....	29
2.2. BASES CEREBRALES DE LA FAMILIARITE SPECIFIQUE .....	33
2.3. SYNTHESE DES DONNEES D'IMAGERIE .....	35
<b>3. TROUBLES DU SENTIMENT DE FAMILIARITE</b>	<b>37</b>
3.1. LES TROUBLES DU SENTIMENT DE FAMILIARITE .....	37
3.2. TROUBLES DU SENTIMENT DE FAMILIARITE ET LESIONS NEUROLOGIQUES .....	38
3.3. SYNDROMES DELIRANTS D'IDENTIFICATION .....	41
3.4. BASES CEREBRALES DES SYNDROMES DELIRANTS D'IDENTIFICATION .....	44

<b>4. ETUDE DU SENTIMENT DE FAMILIARITE DANS LA SCHIZOPHRENIE</b>	<b>49</b>
4.1. FAMILIARITE ET SCHIZOPHRENIE .....	49
4.2. ETUDE DE LA FAMILIARITE ET DU SOUVENIR DANS LA SCHIZOPHRENIE .....	50
4.3. ETUDE DE LA FAMILIARITE SPECIFIQUE DANS LA SCHIZOPHRENIE .....	52
4.4. APPROCHE DIMENSIONNELLE DE LA FAMILIARITE DANS LA SCHIZOPHRENIE.....	53
4.5. ETUDE EN IMAGERIE DE LA FAMILIARITE DANS LA SCHIZOPHRENIE .....	55
<b>5. TROUBLE DE LA FAMILIARITE ET COMPORTEMENTS VIOLENTS DANS LA SCHIZOPHRENIE</b>	<b>57</b>
5.1. SCHIZOPHRENIE ET VIOLENCE.....	57
5.2. L'HETEROGENEITE DE L'ASSOCIATION SCHIZOPHRENIE/VIOLENCE.....	60
5.3. ROLE DES TROUBLES DE LA FAMILIARITE DANS LA SURVENUE DE GESTES VIOLENTS.....	63
<b>6. SYNTHESE ET OBJECTIFS</b>	<b>67</b>
<b>PARTIE EXPERIMENTALE</b>	
<b>7. LES RESEAUX NEURONAUX DE LA FAMILIARITE: UNE META-ANALYSE DES ETUDES EN IMAGERIE FONCTIONNELLE</b>	<b>73</b>
<b>8. PERCEPTION CATEGORIELLE DE LA FAMILIARITE: EN FAVEUR D'UNE HYPERFAMILIARITE DANS LA SCHIZOPHRENIE</b>	<b>117</b>
<b>9. PREVENTION DE LA VIOLENCE DANS LA SCHIZOPHRENIE: POURQUOI LES TROUBLES DE LA FAMILIARITE RESTENT-ILS SI PEU FAMILIERS ?</b>	<b>145</b>
<b>10. LES SYNDROMES DELIRANTS D'IDENTIFICATION : UN FACTEUR DE RISQUE DE VIOLENCE ? REVUE DE LITTERATURE A PARTIR D'ETUDES DE CAS</b>	<b>153</b>
<b>11. ASSOCIATION ENTRE LES GESTES DE VIOLENCE SEVERES ET LES TROUBLES DE LA FAMILIARITE CHEZ LES PATIENTS DETENUS SOUFFRANT DE SCHIZOPHRENIE</b>	<b>181</b>
<b>12. DISCUSSION</b>	<b>197</b>

<b>12.1.</b>	<b>RESUME DES PRINCIPAUX RESULTATS .....</b>	<b>197</b>
<b>12.2.</b>	<b>L'ÉVALUATION DE LA FAMILIARITE .....</b>	<b>198</b>
<b>12.3.</b>	<b>LES TROUBLES DE LA FAMILIARITE DANS LA SCHIZOPHRENIE .....</b>	<b>199</b>
<b>12.4.</b>	<b>LA CONSIDERATION DE SOUS-TYPES DE PATIENTS .....</b>	<b>200</b>
<b>12.5.</b>	<b>PERSPECTIVES.....</b>	<b>202</b>
<b>13.</b>	<b><u>CONCLUSION</u></b>	<b><u>205</u></b>
<b>14.</b>	<b><u>ANNEXE</u></b>	<b><u>207</u></b>
<b>15.</b>	<b><u>REFERENCES</u></b>	<b><u>241</u></b>
	<b>PUBLICATIONS ASSOCIEES A CE TRAVAIL .....</b>	<b>241</b>
	<b>COMMUNICATIONS ASSOCIEES A CE TRAVAIL .....</b>	<b>241</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE GENERALE .....</b>	<b>242</b>





## RESUME

---

La familiarité correspond au sentiment d'avoir déjà rencontré une personne, un lieu, un objet, indépendamment de la capacité à restituer le contexte initial de cette rencontre. Le sentiment de familiarité peut ainsi être perçu même si le stimulus dont il s'agit n'est pas clairement identifié. Les travaux menés sur la familiarité s'intègrent dans des domaines de recherche assez variables, les principales recherches ayant été réalisées dans le cadre plus général de l'étude de la mémoire de reconnaissance, et dans le cadre de l'étude de la reconnaissance des visages.

Des troubles du sentiment de familiarité peuvent avoir des conséquences importantes sur les interactions sociales. De tels troubles ont notamment été rapportés chez des patients présentant des troubles neurologiques (comme la maladie d'Alzheimer) ou psychiatriques (comme la schizophrénie). En fonction de leur sévérité, ces troubles peuvent être à l'origine de troubles graves du comportement, jusqu'à la réalisation de gestes de violence sévères, comme décrits par exemple dans certains troubles délirants de familiarité associés à la schizophrénie.

Les objectifs de ce travail de thèse sont donc de clarifier les méthodes d'évaluation de la familiarité afin d'en préciser les corrélats neuronaux, puis chez les patients souffrant de schizophrénie, d'étudier le sentiment de familiarité, et d'évaluer les conséquences des altérations de ce sentiment, principalement en termes de risque de violence.

Plusieurs études ont été menées afin de répondre à ces objectifs. Nous avons tout d'abord réalisé différentes méta-analyses des données d'imagerie de la littérature, selon les méthodes d'évaluation employées, pour déterminer avec précision les réseaux cérébraux impliqués dans le traitement de stimuli familiers. Nous avons ensuite développé une méthode d'étude du sentiment de familiarité permettant de quantifier le sentiment de familiarité, et adaptée aux patients présentant des troubles cognitifs, comme les patients souffrants de schizophrénie. L'évaluation de l'association entre les troubles de la familiarité et le risque de violence a été réalisée à partir d'une revue de littérature des descriptions de cas de gestes violents réalisés dans des contextes de

troubles de familiarité pour mettre en évidence les facteurs de risque de violence communs à ces situations cliniques. Afin d'objectiver ces données, nous avons également effectué une évaluation clinique systématique des troubles du sentiment de familiarité des patients souffrant de schizophrénie. Cette étude a été réalisée en population carcérale pour permettre une évaluation au sein d'une population particulièrement à risque de violence.

A travers les travaux présentés dans cette thèse, nous avons abordé l'étude de la familiarité, du sujet sain au patient de psychiatrie, de l'étude des mécanismes cérébraux à celle des conséquences comportementales. Les résultats de ces travaux confirment l'importance à accorder à l'étude du sentiment de familiarité, et à celle de ses troubles, en particulier dans les populations de patients psychiatriques.

## **PREAMBULE**

---

La familiarité définie par le sentiment d'avoir déjà rencontré une personne, un lieu, un objet, est un phénomène crucial pour une interaction appropriée avec l'environnement. C'est en effet ce sentiment qui permet de savoir que l'on connaît une personne, même lorsque les informations relatives à cette personne font défaut. Les troubles du sentiment de familiarité ont donc des répercussions importantes sur la qualité des interactions, ce qui est observé dans certaines pathologies neurologiques ou psychiatriques, et notamment dans la schizophrénie, une pathologie psychiatrique marquée par de sévères troubles des interactions. Dans ce travail de thèse, nous nous sommes donc intéressés à l'étude de la familiarité chez les patients souffrant de schizophrénie.

Ce travail de thèse sera présenté sous la forme de trois parties successives, une première partie théorique faisant état des données de la littérature, une seconde partie expérimentale, dans laquelle nous présenterons les études menées dans le cadre de ce travail, et une discussion générale.

Dans la première partie, nous commencerons par préciser le concept de familiarité, les méthodes d'évaluation utilisées et les réseaux cérébraux impliqués. Nous aborderons ensuite l'étude de la familiarité et de ses troubles, en particulier chez les sujets souffrant de schizophrénie. Nous examinerons enfin les conséquences des altérations du sentiment de familiarité chez ces patients, et plus précisément dans l'évaluation du risque de violence.

Dans la seconde partie, nous présenterons les travaux expérimentaux réalisés. Ces travaux ont pour objectif de répondre aux questions soulevées lors de la première partie de ce manuscrit, et s'articulent autour de trois thèmes. (1) Comment évaluer la familiarité et quelles sont les conséquences du choix de l'évaluation sur les réseaux cérébraux impliqués ? (2) Les patients souffrant de schizophrénie présentent-ils une altération du sentiment de familiarité ? (3) Quel est le retentissement de tels troubles sur le risque de comportement violent pour ces patients ? Les études réalisées ont

donné lieu à la rédaction de six articles scientifiques publiés ou en cours de publication dans des revues internationales.

Les travaux présentés dans cette thèse permettent d'aborder l'étude de la familiarité, du sujet sain au patient de psychiatrie, de l'étude des mécanismes cérébraux à celle des conséquences comportementales. Les résultats de ces travaux confirment l'importance à accorder à l'étude du sentiment de familiarité, et à celle de ses troubles, en particulier dans les populations de patients psychiatriques. Ces résultats seront discutés dans la dernière partie.

## **PARTIE THEORIQUE**



# 1. LE SENTIMENT DE FAMILIARITÉ

---

## 1.1. Définitions

Nous avons déjà tous croisé une personne en étant convaincu de la connaître, sans pour autant être capable de retrouver son nom ni le contexte dans lequel nous aurions pu la rencontrer précédemment. Cette expérience commune illustrée par Mandler par l'exemple du "butcher on the bus" (voir encadré), décrit parfaitement ce que peut produire un sentiment de familiarité en l'absence de souvenir (Mandler, 1980), et survient notamment lorsqu'une personne jugée familière est rencontrée dans un contexte atypique (Yovel and Paller, 2004). Elle permet ainsi de définir la familiarité comme le sentiment d'avoir déjà perçu un stimulus, indépendamment de la capacité à restituer le contexte dans lequel ce stimulus a été initialement rencontré (Montaldi and Mayes, 2010; Yonelinas, 2001; Yovel and Paller, 2004). Le sentiment de familiarité est ainsi suffisant pour juger si un stimulus a déjà été rencontré, et grâce à un traitement automatique des informations, nécessiterait peu de ressources cognitives (Martin et al., 2011). Ce sentiment survient précocement dans le traitement d'un stimulus, variant d'une faible intuition à une forte conviction (Eichenbaum et al., 2007).

### Mandler's "Butcher-on-the-bus":<sup>1</sup>

"Consider seeing a man on a bus whom you are sure that you have seen before; you know him in that sense. Such a recognition is usually followed by a search processing asking, in effect, Where could I know him from? Who is he? The search process generates likely contexts (Do I know him from work, is he a movie star, a TV commentator, the milkman?). Eventually the search may end with the insight, That's the butcher from the supermarket!"

The judgment of previous occurrence. (1980). *Psych Rev.* 87, 252–271.

---

<sup>1</sup> Vous voyez un homme dans un bus, que vous êtes sûr d'avoir déjà vu auparavant, vous le connaissez. Une telle reconnaissance est généralement suivie d'un processus de réflexion et d'interrogation, "Comment puis-je le connaître?, Qui est-il?". Ces réflexions génèrent des contextes possibles ('Est-ce que je le connais par le travail, est-ce un acteur, un présentateur, le laitier?'). Enfin, la réflexion s'achève avec la prise de conscience, 'C'est le boucher du supermarché!'"



La familiarité a principalement été décrite dans des contextes de perception visuelle, et notamment dans le contexte de la familiarité pour les personnes. Cette prépondérance s'explique notamment du fait de l'importance écologique du sentiment de familiarité dans le contexte des interactions interpersonnelles. En effet, la dimension sociale qui régit les rapports humains rend indispensable pour chacun de savoir immédiatement si une personne que l'on rencontre est connue ou non (Verstichel, 2001). Le sentiment de familiarité peut être perçu même si la personne dont il s'agit n'est pas clairement identifiée. Il s'agit d'une métaconnaissance : « je sais que je sais ». (Verstichel, 2001). A partir de la définition précédemment donnée, la familiarité peut être envisagée dans chacune des modalités sensorielles. Ainsi, il est par exemple possible d'identifier la familiarité dans le cadre de la mémoire musicale, lorsque le sujet connaît un extrait musical indépendamment de sa capacité à y associer l'auteur, le titre ou les paroles (Platel et al., 2003).

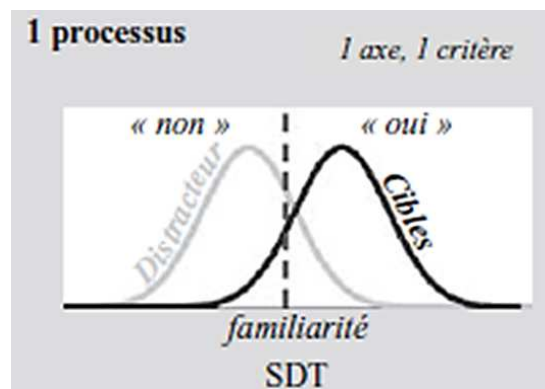
## **1.2. Les théories de la reconnaissance**

### **1.2.1. Modélisation de la familiarité**

Les études sur la mémoire de reconnaissance ont permis de proposer une modélisation de la familiarité, en se référant à certains concepts de la théorie de détection du signal (Besson et al., 2012). Dans le cadre de cette modélisation, chaque item perçu par un participant est associé à un indice de familiarité. Si cet indice de familiarité dépasse une valeur seuil fixée par le participant, l'item est considéré comme ayant déjà été perçu. A l'inverse, si l'indice de familiarité de l'item reste inférieur au seuil fixé par le participant, l'item perçu est considéré comme nouveau (voir **figure 1**). Le niveau de confiance du participant dans les réponses données est d'autant plus fort que l'indice de familiarité est éloigné de la valeur seuil (Besson et al., 2012).

Basées sur la théorie de détection du signal, les distributions des indices de familiarité pour les items nouveaux et les items anciens (considérés comme familiers) sont modélisées par deux courbes de loi normale, de moyennes différentes mais de

même variabilité (voir **figure 1**). Cette modélisation, permet de calculer un indice de discriminabilité à partir de la différence entre les deux moyennes, et un indice de biais de réponse à partir de la différence entre la valeur seuil du participant et la valeur seuil neutre (situé exactement entre les deux distributions). Cette proposition a notamment permis de rendre compte de certains types de réponses observés lors des tâches de reconnaissance, tels que les réponses incertaines (se produisant lorsque l'indice de familiarité d'un item se trouve proche du seuil) ou les fausses alarmes (lorsque la valeur seuil du participant est inférieur à la valeur seuil neutre).



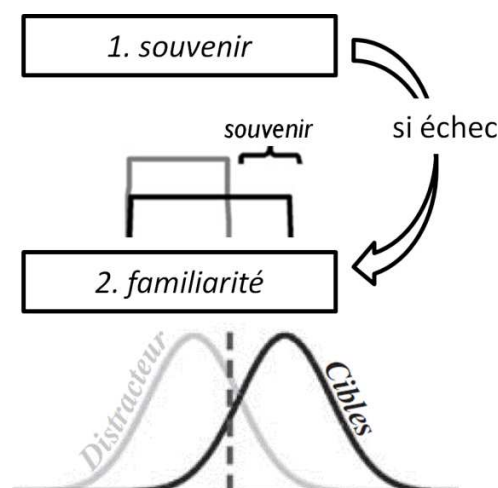
**Figure 1 : Modélisation de la familiarité** (issu de Besson et al., 2012)

Le modèle Signal Detection Theory (SDT) repose sur un processus donnant lieu à un indice de familiarité (axe des abscisses). La valeur de cet indice pour un item dépasse ou non un seuil (le critère du participant, en pointillé). La confiance du participant aux réponses données est d'autant plus forte que l'indice de familiarité est éloigné de son critère.

### 1.2.2. La théorie des doubles processus

La reconnaissance basée sur l'indice de familiarité telle que décrite précédemment constitue une référence pour la modélisation de la reconnaissance. Elle s'est néanmoins montrée insuffisante pour expliquer l'ensemble des phénomènes se produisant au cours de la reconnaissance. Plusieurs auteurs ont ainsi proposé l'implication de plusieurs processus. De manière complémentaire au sentiment de familiarité, un processus de souvenir permettrait de vérifier le jugement de

reconnaissance (Aggleton and Brown, 1999; Mandler, 1980; Tulving, 1985). Ainsi basée sur une reconnaissance à double processus, cette théorie a été modélisée de différentes manières (Aggleton and Brown, 1999; Mandler, 1980; Tulving, 1985; Yonelinas, 1994). Si ces propositions diffèrent en certains points, elles restent toutes basées sur l'hypothèse d'une reconnaissance reposant sur (1) le sentiment de familiarité d'avoir déjà perçu un item et (2) le souvenir à l'origine du rappel des informations contextuelles (spatiales, temporelles,...) associées à un stimulus donné. Le modèle le plus couramment utilisé est le Dual-Process Signal Detection (Yonelinas, 1994). Selon ce modèle, les processus de familiarité et de souvenir constituent deux processus indépendants. Ainsi, la reconnaissance peut être basée sur le souvenir, et dans ce cas, seul ce processus est impliqué. Cependant, lorsque le souvenir des informations liées à l'encodage n'est pas possible, la reconnaissance est alors liée au sentiment de familiarité, modélisé à partir de la théorie de détection du signal (voir **figure 2**).



**Figure 2 : Modèles de la reconnaissance selon la théorie des doubles processus** (adapté de Besson et al., 2012).

Dans le modèle Dual-Process Signal Detection (DPSD), les deux processus ont lieu indépendamment. Le souvenir est un processus à seuil, qui a lieu ou pas. S'il n'a pas lieu, la réponse repose sur le processus de familiarité basé sur le modèle SDT.

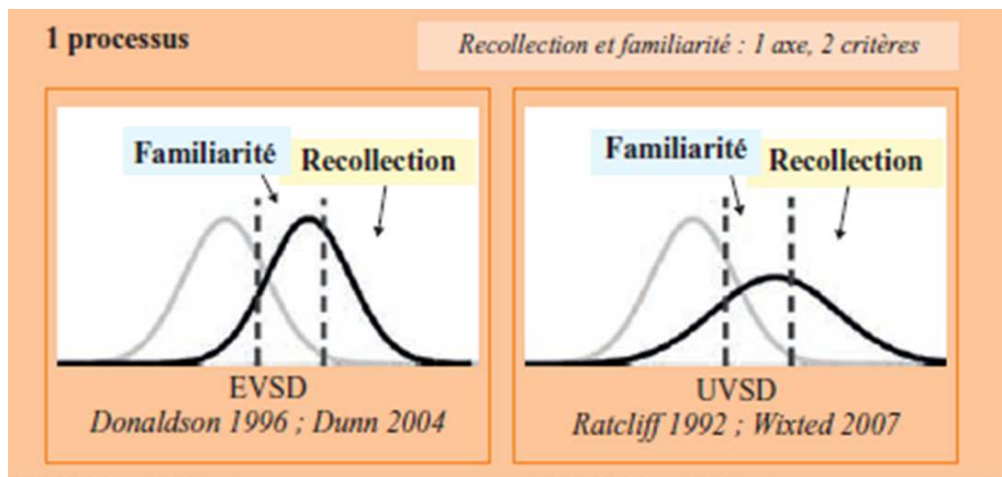
Plusieurs données récentes tendent à confirmer l'hypothèse de deux processus différents dans la reconnaissance. Par exemple, des études en potentiels évoqués ont

mis en évidence deux composantes distinctes dans la reconnaissance, suggérant deux types d'activités cérébrales liées à la reconnaissance à des temps différents et dans des régions différentes (Diana et al., 2011; Eichenbaum et al., 2007). La familiarité et le souvenir constitueraient donc deux processus de nature différente. La familiarité, permettrait une évaluation quantitative, rapide et automatique. A l'inverse, le souvenir serait à l'origine d'un rappel qualitatif d'informations, contrôlé et plus lent (Yonelinas et al., 2010).

### **1.2.3. La théorie du processus unique**

L'hypothèse d'une reconnaissance impliquant deux processus distincts n'est pas admise par tous. Plusieurs auteurs considèrent en effet que la reconnaissance peut être totalement modélisée à partir de la théorie de la détection du signal. Pour ces auteurs, la familiarité et le souvenir ne représentent pas deux processus distincts, mais deux intensités différentes de la force de la mémoire (Besson et al., 2012; Donaldson, 1996). La reconnaissance est alors basée sur la familiarité. Elle peut être associée à une intensité faible de la force de mémoire et donc sans rappel des informations contextuelles, ou sur une intensité plus élevée de la force de la mémoire lorsqu'elle est associée à la récupération d'informations en mémoire (Besson et al., 2012).

L'une des principales limites de ce modèle est l'incapacité à expliquer les expériences de reconnaissance sans souvenir des informations contextuelles, comme illustré précédemment par le phénomène du « boucher dans le bus » (Mandler, 1980). Il existe dans ce genre d'expérience un sentiment important de familiarité, sans souvenir associé. Afin de pallier à ce type de limite, les auteurs défendant la théorie d'un simple processus ont alors proposé un modèle à la jonction des deux précédents. Selon ce dernier modèle, la familiarité et le souvenir interviendraient comme processus distincts, mais opérant chacun de manière continue, tous deux modélisables selon la théorie de détection du signal (Wixted and Mickes, 2010, voir **figure 3**).



**Figure 3 : Modèles de la reconnaissance à un processus** (issu de Besson et al., 2012).

Ce modèle repose sur le modèle SDT, mais ajoute un deuxième seuil (ou critère). L'indice de familiarité pour un item est alors, soit à gauche du premier critère, menant le participant à donner une réponse « non » soit entre les deux critères, menant le participant à donner une réponse « oui » basée sur de la familiarité, soit à droite du deuxième critère, menant le participant à donner une réponse « oui » basée sur le souvenir.

Deux propositions pour ce modèle sont ici représentées. Le modèle Unequal-Variance Signal Detection (UVSD) diffère du modèle classique Equal-Variance Signal Detection (EVSD), en proposant une variabilité plus grande pour les items connus que celle des nouveaux items.

Ces deux théories restent aujourd'hui débattues, proposant chacune des explications différentes aux expériences rencontrées dans le cadre de la reconnaissance. C'est notamment le cas des « faux souvenir », c'est-à-dire des sentiments d'avoir déjà vécu un moment, rencontré une personne, alors même que ces moments n'ont jamais eu lieu. Dans le cadre de la théorie à double processus, les « faux souvenirs », correspondraient à un sentiment de familiarité, non confirmé par le souvenir (Mitchell and Johnson, 2009). Pour les auteurs soutenant une reconnaissance basée sur un processus unique, les mécanismes impliqués dans les faux souvenirs seraient identiques à ceux impliqués dans l'expérience effectivement vécue. L'expérience de reconnaissance ne garantirait donc pas la réalité du souvenir (Mitchell and Johnson, 2009).

Bien que d'importantes divergences existent entre ces deux modèles, l'un comme l'autre considèrent la familiarité comme un processus dimensionnel : la perception d'un stimulus serait accompagnée d'un sentiment de familiarité, et lorsque celui-ci excéderait

un certain seuil, le stimulus serait considéré comme connu. Les conséquences de ce type de débat ne sont pas uniquement d'ordre théorique. En effet, une quantité importante de paradigmes a été développée pour répondre à l'un ou l'autre des modèles proposés. L'ensemble de ces paradigmes sont utilisées, aucune méthode d'étude standard n'ayant été définie pour étudier la familiarité.

## **1.3. Les méthodes d'étude**

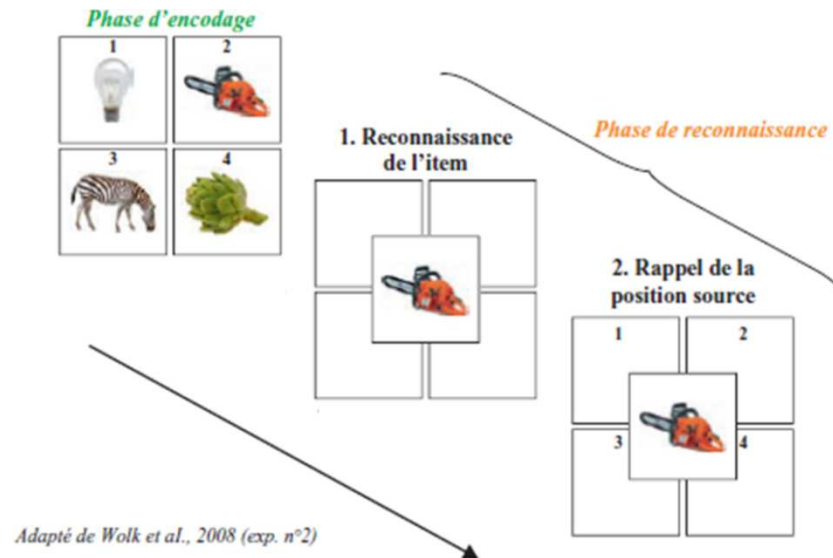
### **1.3.1. Méthodes issues de l'étude de la mémoire de reconnaissance**

L'objectif des paradigmes étudiant à la fois la familiarité et le souvenir est de tester les contributions relatives de ces deux processus dans des tâches de reconnaissance. Ces paradigmes se déroulent en deux phases : une première phase d'apprentissage dans laquelle une série de stimuli est présentée au participant, puis une seconde phase de reconnaissance au cours de laquelle le participant exécute une tâche de reconnaissance. La familiarité est évaluée selon les capacités du participant à reconnaître les stimuli pendant la phase de reconnaissance. Différents paradigmes ont ainsi été développés, présentant chacun des forces et des limites.

#### *1.3.1.1. Etudes de mémoire de source et d'association*

Dans ce type de tâches, les stimuli sont tout d'abord présentés dans des contextes variables, puis à nouveau présentés hors de leur contexte lors de la phase de reconnaissance (Diana et al., 2007). L'objectif pour le participant est, dans un premier temps, de reconnaître les stimuli qui ont été présentés pendant la phase d'apprentissage, puis dans un second de se souvenir du contexte dans lequel a été présenté le stimulus. Les deux types de tâches couramment employées sont l'étude de mémoire de source et l'étude d'associations. Dans les études de mémoire de source, le contexte est défini par le cadre dans lequel est présenté l'item lors de la phase d'apprentissage (l'arrière-plan, la couleur de l'item..., voir **figure 4**). Dans les études

d'association, les items sont présentés par paires, et le contexte est représenté par la paire d'item.



**Figure 4 : Exemple de paradigme de mémoire de source** (issu de Besson et al. 2012)

Illustration d'un paradigme de mémoire source de type position spatiale. La source à mémoriser est la position de l'objet dans le quadrant lors de l'encodage (phase d'apprentissage).

A partir de ce type de tâche, l'une des méthodes utilisée pour évaluer la familiarité est la procédure de dissociation des processus (Process Dissociation Procedure, Jacoby, 1991). Dans cette procédure, les stimuli sont présentés dans des contextes pouvant varier entre les phases d'apprentissage et de reconnaissance. L'objectif pour le participant, lors de la phase de reconnaissance, est de reconnaître les stimuli présentés dans leurs contextes parmi : des items de la phase d'apprentissage présentés dans leur contexte (condition inclusive), des items de la phase d'apprentissage présentés dans un contexte différent (condition exclusive) et de nouveaux items, non présentés lors de la phase d'apprentissage (condition nouveau, voir **figure 5**). Lorsque le contexte est similaire lors des deux phases (condition inclusive), la reconnaissance peut être à la fois liée au souvenir et à la familiarité. A l'inverse, lorsque le contexte varie entre les deux phases, et que le participant considère le stimulus comme connu (condition exclusive), on estime la reconnaissance comme liée au sentiment de familiarité pour l'item, mais sans souvenir du contexte associé. La

reconnaissance de l'item seul fait référence à la familiarité et la reconnaissance du contexte au souvenir (Yonelinas et al., 2010).



**Figure 5 :** Exemple de paradigme utilisant la procédure de dissociation des processus (issu de Besson et al. 2012).

Illustration d'un paradigme de type association, avec application de la procédure de dissociation des processus. Le contexte est représenté par la couleur du fond.

Une des limites des études de mémoire de source est la spécificité de la question posée au participant. En effet, il est possible que la reconnaissance du participant soit basée sur un élément contextuel autre que celui testé par la tâche (par exemple, le sentiment plaisant ou déplaisant ressenti, un bruit survenu au même moment, Song et al., 2011; Yonelinas et al., 2010). On considérera alors que la reconnaissance de l'item est liée au seul sentiment de familiarité, alors que les participants sont en mesure de se souvenir d'informations contextuelles, mais non pertinentes pour la tâche (Diana et al., 2011). Afin de pallier à cette limite, Song et al. (2011) ont proposé une étude de mémoire de source dans laquelle le rappel du contexte était libre. Une autre limite à ces études est la possibilité que la familiarité puisse contribuer à la mémoire du contexte lorsque l'item et son contexte sont unis lors de l'encodage (Diana et al., 2008; Montaldi and Mayes, 2010). En effet, il a été démontré que, dans certains cas, les différents stimuli présentés pouvaient être encodés ensemble et ne former plus qu'un seul item (Diana et al., 2011, 2008; Montaldi and Mayes, 2010). Dans ces conditions, la reconnaissance ne



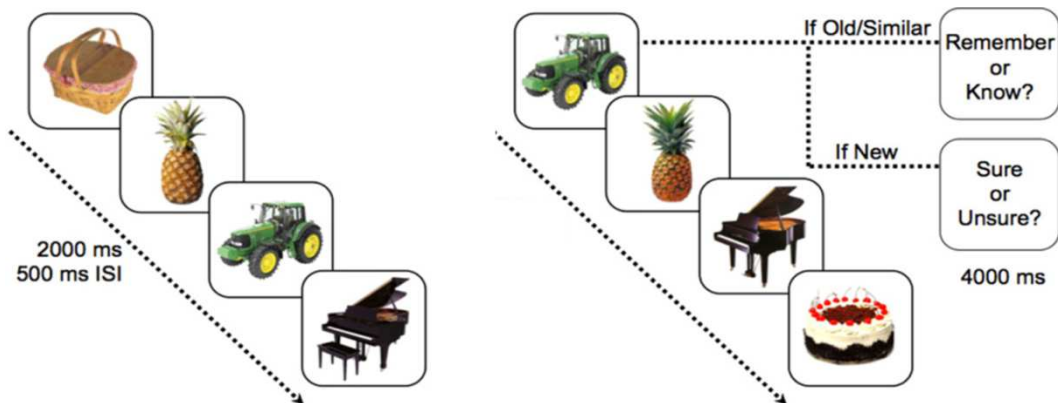
serait donc plus liée au souvenir des stimuli associés lors de la présentation initiale, mais liée au sentiment de familiarité pour le nouvel item formé.

#### *1.3.1.2. Etudes remember/ know*

Les procédures "remember / know" (R/K; Tulving, 1985), initialement employées pour évaluer la mémoire épisodique et la mémoire sémantique sont également appliquées à l'étude de la familiarité. Il s'agit du paradigme le plus fréquemment employé pour l'étude de la familiarité dans le cadre de la théorie à double processus (Migo et al., 2012). La tâche du participant consiste à rapporter l'expérience subjective associée à la reconnaissance d'un stimulus lors de la phase de reconnaissance. Si le sujet se souvient avoir perçu un stimulus, c'est-à-dire que sa reconnaissance était accompagnée du souvenir d'éléments du contexte d'encodage, il lui est demandé de répondre "remember". Si le sujet ne présente aucun souvenir de la présentation du stimulus, mais que le sentiment de familiarité produit est suffisant pour qu'il pense l'avoir déjà perçu, il lui est demandé de l'indiquer par une réponse "know" (voir figure 6). Les réponses « remember », sont assimilées à des reconnaissances basées sur le souvenir du stimulus perçu. Les réponses « know » sont considérées comme le reflet de reconnaissances liées au sentiment de familiarité.

Ces études présentent l'avantage de ne pas limiter l'évaluation du souvenir à un détail du contexte. Le caractère subjectif des réponses permet en effet d'évaluer le souvenir des participants sans à priori. Toutefois, la difficulté qui en résulte concerne l'absence de vérification de la mémoire de source pour les réponses " remember " (Diana et al., 2006). Dans une étude réalisée afin d'objectiver les choix de réponses, il a été montré que les sujets se souvenaient du contexte dans 70% des cas où ils répondaient " remember ", et dans 58% des cas où ils répondaient " know " (Wais, 2008). Les réponses jugées comme liées à la familiarité impliqueraient donc un souvenir du contexte, dans plus de la moitié des cas. Pour l'auteur de cette étude, ces résultats témoigneraient de l'absence de différence entre souvenir et familiarité : la variable testée serait l'intensité de la mémoire. Le plus bas niveau de l'intensité serait alors

représenté par les réponses " know " indépendamment des capacités de se souvenir du contexte (Wais, 2008).



**Figure 6 : Exemple d'étude remember / know** (issu de Dennis et al., 2012).

Durant la phase de reconnaissance, les participants répondent « remember » lorsqu'ils se souviennent de la première présentation, « know » si l'image semble familière, « new » s'ils estiment n'avoir jamais vu l'image. La familiarité est estimée par les réponses « know », le souvenir par les réponses « remember ». Dans cette étude, une étape supplémentaire consistait à vérifier la confiance dans la réponse des sujets pour les items non reconnus.

(*Rem* = remember, *Know* = know, *New* = nouveau, *if old/similar* = lorsque le participant répond que l'item est reconnu, *if new* = lorsque le participant ne reconnaît pas l'item).

L'utilisation de l'ensemble de ces paradigmes a pour objectif de dissocier les reconnaissances basées sur le souvenir de celles basées sur la familiarité. Cependant, plusieurs limites existent pour chacun de ces paradigmes, et la détermination exacte de l'implication de l'un ou l'autre des processus lors de la reconnaissance reste délicate.

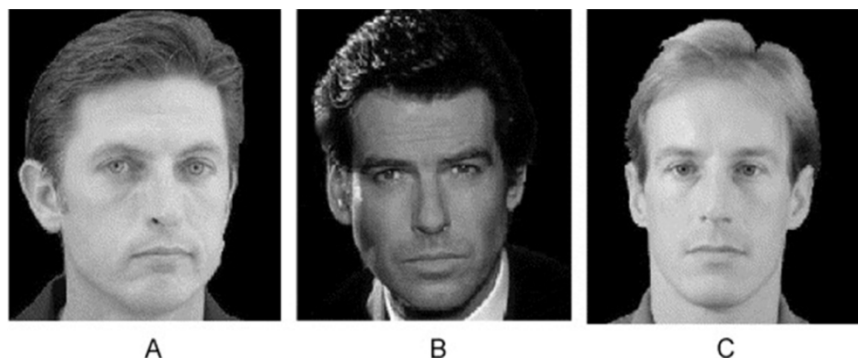
### 1.3.2. Méthodes d'étude quantitative

Une méthode alternative, utilisant les mêmes types de paradigmes que décrit précédemment est l'évaluation de l'intensité de la familiarité ou de la confiance dans la réponse (Kim, 2010). Inspiré de la théorie de détection du signal, ce type d'étude est basé sur le fait que chaque stimulus est perçu avec un certain niveau de familiarité, des

niveaux les plus faibles pour les stimuli considérés comme nouveau aux niveaux les plus élevés pour les stimuli considérés comme familiers (Besson et al., 2012). Dans ces paradigmes, il est demandé au participant de coter l'intensité du sentiment familiarité ou le niveau de confiance dans la réponse, pour chacun des items reconnus. Cette méthode permet d'évaluer quantitativement la familiarité et de rendre ainsi compte de la dimensionnalité du sentiment de familiarité (Daselaar et al., 2006; Diana et al., 2006; Ranganath et al., 2004; Yonelinas et al., 2005).

### 1.3.3. Méthodes d'études basées sur la familiarité spécifique

Parallèlement à ces études, d'autres paradigmes évaluent la familiarité de manière indépendante du souvenir, en utilisant des stimuli spécifiquement familiers. Une seule phase compose donc ces études, la phase de reconnaissance. Différents stimuli sont présentés au cours de cette phase et la tâche du participant consiste à déterminer si les stimuli présentés lui sont familiers. Trois types de stimuli peuvent être utilisés dans ces études : des stimuli non familiers pour le participant, des stimuli familiers célèbres, estimés connus par l'ensemble de la population, et des stimuli personnellement familiers qui concernent l'environnement personnel des sujets (voir **Figure 7**).



**Figure 7:** Exemples de stimuli utilisées au cours d'une étude sans apprentissage (issu de Gobbini et al., 2004).

(A): visage d'une personne personnellement familière pour le participant. (B): visage d'une personne célèbre. (C): visage d'une personne non familière pour le participant

Ces études permettent de tester la familiarité sans phase d'apprentissage préalable. Cela présente l'avantage d'assurer une évaluation spécifique de la familiarité, sans implication du souvenir, et ne contraint donc pas ces études aux difficultés de dissociation du souvenir et de la familiarité. De plus, l'absence de phase d'apprentissage et la simplicité des consignes rendent réalisable la passation de ce type de tâche à des patients pouvant présenter des troubles neurologiques ou psychiatriques. Enfin, ces études s'inscrivent dans une évaluation objective de la familiarité, la contribution du souvenir dans la reconnaissance n'étant, dans ces études, pas considérée.

Les limites de ces études sont liées aux types de stimuli utilisés. La principale limite associée à l'utilisation de stimuli célèbres réside dans le fait que ces stimuli peuvent ne pas toujours être considérés comme familiers par l'ensemble des participants (Trinkler et al., 2009). Par ailleurs, ces stimuli peuvent être reconnus sur la base du souvenir, lorsque par exemple des images iconiques de célébrités sont présentées (comme Che Guevara ou Marylin Monroe, **figure 8**). Il est possible pour le participant de se souvenir d'avoir perçu la même image, et la reconnaissance n'est alors pas liée à la familiarité pour le visage mais au souvenir de l'image (Ramon et al., 2011).



**Figure 8:** Exemple de stimulus célèbre considéré comme icône (issu de Vuilleumier et al., 2003).

A l'inverse, la présentation de stimuli personnellement familiers offre l'avantage de garantir un niveau de familiarité minimal que ne permet pas l'utilisation de stimuli familiers célèbres, et d'assurer un sentiment de familiarité comparable entre les

participants. En effet, la familiarité n'est pas simplement liée à l'apparence d'un visage, mais également aux représentations mentales générées par ce visage (Gobbini and Haxby, 2006). Cependant, l'utilisation de stimuli personnellement familiers reste très contraignante dans la préparation du test, nécessitant d'aboutir à une sélection de stimuli adaptée à chaque participant.

## **2. BASES CEREBRALES DU SENTIMENT DE FAMILIARITE**

---

L'étude de la familiarité a fait l'objet de plusieurs études en imagerie. A l'image de l'hétérogénéité des paradigmes envisagés pour l'étude de la familiarité, et précédemment décrits, les études en imagerie fonctionnelle sont également très variables. Deux grands types d'études peuvent être identifiés : ceux ayant testé la familiarité de manière complémentaire au souvenir et ceux ayant testé la familiarité à partir de stimuli spécifiquement familiers pour le sujet.

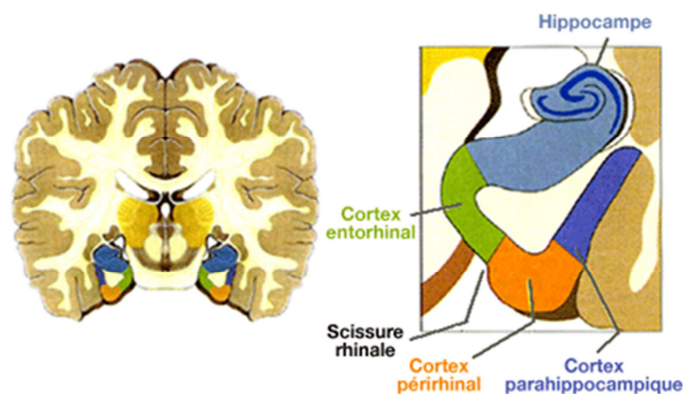
L'étude de la familiarité a été réalisée dans différentes modalités sensorielles et avec différents types de stimuli. La modalité la plus couramment employée reste la modalité visuelle. Dans le cadre de la familiarité spécifique, l'étude de la familiarité concerne surtout les visages. Néanmoins, certaines études ont exploré les corrélats neuronaux de la familiarité pour des lieux (Donix et al., 2010; Jurjanz et al., 2011). Dans la modalité auditive, l'évaluation du sentiment de familiarité a notamment été envisagée pour les musiques célèbres (Nan et al., 2009) ou pour les voix familières (von Kriegstein et al., 2005). Enfin, l'étude de la familiarité a également été réalisée dans la modalité olfactive (Savic and Berglund, 2004). Dans le cadre des paradigmes opposant familiarité et souvenir, les stimuli les plus utilisés sont des mots présentés visuellement aux participants (Dörfel et al., 2009; Fenker et al., 2005; Schon et al., 2009).

Nous proposons ici de résumer les principaux résultats issus de l'ensemble des études sur les corrélats neuronaux de la familiarité. Les résultats issus de ces études sont très variables, et dépendent notamment du type de stimuli et du paradigme employé.

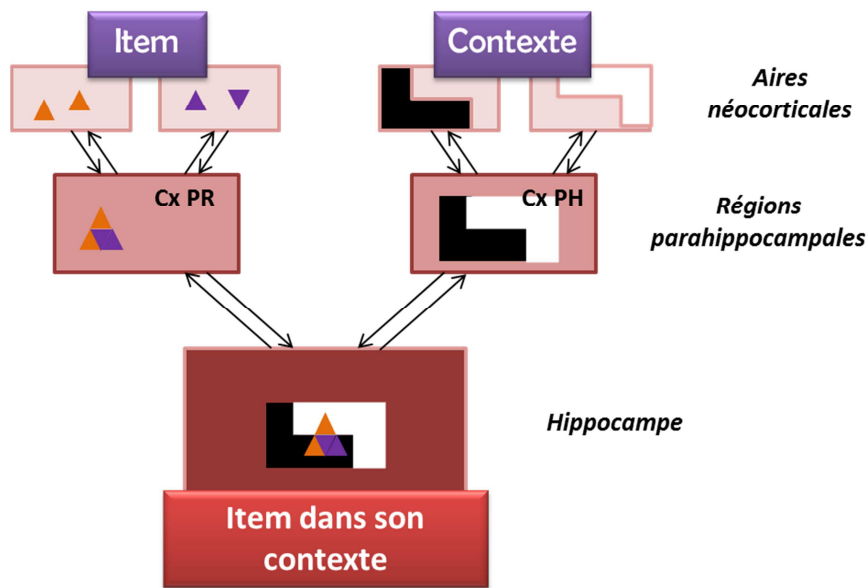
### **2.1. Bases cérébrales de la familiarité et du souvenir**

Différentes études visant à déterminer les bases cérébrales du sentiment de familiarité ont été réalisées en utilisant les paradigmes permettant de différencier souvenir et familiarité dans des tâches de reconnaissance (Diana et al., 2007; Johnson et

al., 2013; Skinner and Fernandes, 2007; Squire et al., 2007). L'attention a essentiellement été portée sur les régions du lobe temporal médian. Le lobe temporal médian peut être divisé en quatre structures principales (voir **figure 9**): le cortex périrhinal, le cortex parahippocampique, le cortex entorhinal, et l'hippocampe. Bien que le rôle de ces structures dans le souvenir et la familiarité fasse encore débat, de nombreux auteurs s'entendent sur l'implication du cortex périrhinal dans la familiarité et de l'hippocampe dans le souvenir (Brown and Aggleton, 2001; Eichenbaum et al., 2007; Kafkas and Migo, 2009; Squire et al., 2007; Yonelinas et al., 2010). Dans une revue examinant l'implication de ces régions dans le souvenir et la familiarité, le rôle de l'hippocampe a été montré dans 16 des 19 études ayant identifié des activations liées au souvenir. De plus, 13 des 15 études ayant mis en évidence des activations relatives à la familiarité ont montré l'implication du cortex périrhinal (Eichenbaum et al., 2007). Par ailleurs, il est reconnu que le traitement des informations spatiales permettant d'extraire le contexte serait assuré par le cortex parahippocampique (Eichenbaum et al., 2007). Ainsi, le cortex périrhinal traiterait principalement les informations relatives à l'objet, et l'hippocampe interviendrait en associant l'item et son contexte (voir **figure 10** ; Eichenbaum et al., 2007; Yonelinas et al., 2010).



**Figure 9** : Représentation schématique des structures du lobe temporal médian (issu de *le cerveau à tous les niveaux*, ecerveau.mcgill.ca)



**Figure 10: Organisation fonctionnelle du lobe temporal médian** (adapté de Eichenbaum, et al. 2007)

(Cx PR : cortex péri-rhinal, Cx PH : cortex para-hippocampique).

Le cortex péri-rhinal reçoit les informations relatives à l'item. Le cortex para-hippocampique reçoit les informations contextuelles. L'hippocampe reçoit l'ensemble des informations et permet une ré expérimentation de l'item dans son contexte. Les informations sont ensuite renvoyées aux aires néocorticales par feed-back.

Ces résultats ne sont cependant pas unanimes, et par exemple, l'implication du cortex périrhinal a aussi été montrée dans le souvenir, au cours d'études d'associations d'items (Squire et al., 2007). Néanmoins, nous avons vu précédemment que deux stimuli pouvaient, dans certains cas, être encodés de façon à ne former qu'un item. Dans ces conditions, la reconnaissance pourrait donc être liée au sentiment de familiarité pour le nouvel item formé. Le rôle précis du cortex périrhinal dans la familiarité reste toutefois à préciser. En effet, la majorité des données disponibles en imagerie montre un lien entre le cortex périrhinal et la familiarité. Toutefois, des résultats discordants ont été observés. Certains études ont en effet montré l'activation du cortex périrhinal lors de la présentation de stimuli familiers (Kafkas and Montaldi, 2012; Ryals et al., 2013), alors que d'autres études ont montré une déactivation de cette même région lors du traitement de stimuli familiers (Brown and Aggleton, 2001; Eichenbaum et al., 2007; Ranganath et al., 2004; Ryals et al., 2013; Staresina et al., 2012). De manière générale, la



réponse cérébrale à un stimulus familier se traduirait par une suppression de l'activité neuronale contrairement à la présentation d'un nouveau stimulus qui conduirait à une activation neuronale (Devinsky, 2009). L'intensité du sentiment de familiarité serait donc associée à la répétition de dé-activations cérébrales. Différents auteurs ont ainsi montré le rôle majeur du cortex périrhinal dans la familiarité, avec une dé-activation de cette région lors du traitement de stimuli familiers (Brown and Aggleton, 2001; Eichenbaum et al., 2007; Ranganath et al., 2004; Staresina et al., 2012).

Parallèlement aux études focalisées sur l'implication des régions du lobe temporal médian dans le souvenir et la familiarité, des études se sont intéressées à l'ensemble des régions cérébrales impliquées dans ces processus. Une revue de littérature a ainsi montré que le traitement de stimuli familiers dépendait de structures cérébrales du lobe temporal médian mais impliquait également les cortex préfrontal latéral et pariétal (Skinner and Fernandes, 2007). Plus particulièrement, l'utilisation de méthodes permettant de déterminer les régions cérébrales dont l'intensité d'activation est corrélée au niveau de confiance dans le sentiment de familiarité a mis en évidence une implication des lobes frontaux et pariétaux (Skinner and Fernandes, 2007; Yonelinas et al., 2005).

Différentes hypothèses ont été formulées en faveur d'une différence d'activation au sein des lobes frontaux et pariétaux selon le mécanisme (souvenir ou la familiarité) impliqué dans la reconnaissance. A partir des études de mémoire de source, il a par exemple été montré que le cortex préfrontal dorsolatéral était impliqué dans la récupération d'informations liées au contexte, alors que le cortex préfrontal ventrolatéral était davantage impliqué dans le traitement spécifique des items (Mitchell et al., 2004). Ces données suggèrent ainsi l'hypothèse d'une dissociation des structures dorsales et ventrales respectivement impliquées dans le souvenir et la familiarité. Une dissociation similaire a été proposée au sein du cortex pariétal. Les régions dorsales, seraient associées à la recherche d'informations en mémoire, le contrôle et la vérification de ces informations, selon un processus top-down alors que les régions ventrales et inférieures seraient davantage impliquées dans la modulation attentionnelle bottom-up (Corbetta and Shulman, 2011). L'évaluation rapide et automatique liée à la familiarité (Yonelinas et al., 2010) impliquerait donc davantage les régions ventrales du

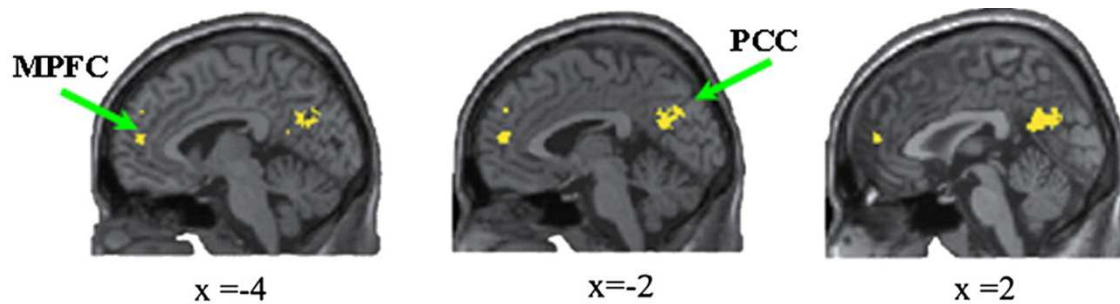
cortex pariétal comme cela a été observé dans une étude utilisant un paradigme remember/know (Frithsen and Miller, 2014), ou encore dans une étude de reconnaissance d'items (Wheeler and Buckner, 2003). Néanmoins, d'autres auteurs, considérant la familiarité comme un processus nécessitant une prise de décision, suggèrent que ce soit les régions pariétales dorsales qui soient impliquées dans le traitement de stimuli familiers (Ciaramelli et al., 2008; Vilberg and Rugg, 2008). Ces données démontrent donc le rôle des structures cérébrales pariétales dans les mécanismes de reconnaissance, mais pointent également l'hétérogénéité des résultats concernant en particulier la différenciation précise des activations liées au souvenir et à la familiarité.

## **2.2. Bases cérébrales de la familiarité spécifique**

Dans le cadre de l'étude des corrélats neuronaux de la familiarité spécifique, une dissociation a été décrite entre familiarité perceptive et familiarité basée sur la connaissance (Cloutier et al., 2016). Dans le premier cas, la familiarité correspondrait au sentiment ressenti face à un stimulus déjà perçu. Dans le second cas, la familiarité activerait des informations complémentaires sur la personne. Cette distinction semble correspondre aux notions de familiarité et souvenir tels que décrits dans le cadre de la théorie à double processus. La familiarité perceptive a été associée à une activation du cortex cingulaire postérieur et du précunéus. Elle a également été associée à une diminution de l'activation de l'amygdale et du gyrus fusiforme (Cloutier et al., 2016; Gobbini and Haxby, 2006). Cette baisse d'activation a été interprétée comme une moindre réponse des régions habituellement impliquées dans le traitement des visages et des émotions, lorsque les visages sont déjà connus (Cloutier et al., 2016).

Une méta-analyse d'études en imagerie a cherché à différencier le traitement des stimuli personnellement familiers pour le sujet de celui des stimuli liés au soi. Les résultats ont mis en évidence une activité neuronale spécifique de structures corticales antérieures, telles que le cortex cingulaire antérieur et l'insula, dans le traitement des stimuli faisant référence au soi, et de structures postérieures, telle que le cortex

cingulaire postérieur dans le traitement des stimuli familiaux (voir **figure 11**, Qin et al., 2012; Qin and Northoff, 2011), confirmant ainsi le rôle crucial du cortex cingulaire postérieur dans le traitement de stimuli personnellement familiaux.



**Figure 11 : Régions cérébrales activées par le traitement de stimuli spécifiquement familiaux, selon les résultats de la méta-analyse** (issu de Qin et Northoff 2011). Résultat d'une méta-analyse ayant inclus les résultats d'études contrastant des stimuli personnellement familiaux à des stimuli célèbres, liés au soi, ou inconnus. (MPFC, cortex préfrontal médial; PCC: cortex cingulaire postérieur).

Enfin, le rôle du cortex cingulaire postérieur a été mis en évidence dans d'autres types d'études portant sur des stimuli familiaux. D'une part, une étude intégrant à la fois des stimuli visuels (visages) et auditifs (voix) a montré l'activation du cortex cingulaire postérieur lors de la présentation de stimuli familiaux, indépendamment de la modalité sensorielle utilisée (Shah et al ; 2001). D'autre part, une étude portant sur le traitement de visages célèbres a également mis en évidence l'activation d'une large région au sein du cortex cingulaire postérieur et du précuneus lors de la présentation de visages célèbres par rapport à des visages inconnus (Leveroni et al ; 2000). Cette région serait impliquée dans la saillance émotionnelle des stimuli, ce qui expliquerait son activation lors de la présentation spécifiquement familiaux (Maddock, 1999 ; Gobbini et Haxby 2007).

Le cortex cingulaire postérieur a donc été mis en évidence dans différentes études ou méta-analyses d'études portant sur la familiarité. Selon les études réalisées, et les contrastes testés, de nombreuses autres régions ont également été mises en évidence

(notamment au sein du gyrus temporal inférieurs, du gyrus frontal inférieur, des régions temporales antérieures, de l'amygdale ou l'insula ; Sugiura et al., 2010 ; Gobbini et Haxby 2007). Il est également à noter que des différences d'activations ont été observées entre le traitement de stimuli célèbres et personnellement familiers (Sugiura et al., 2010 ; Gobbini et Haxby 2007), démontrant l'importance de différencier ces deux types de stimuli..

### **2.3. Synthèse des données d'imagerie**

L'étude de la familiarité par des techniques d'imagerie cérébrale s'est faite à travers deux types de paradigmes : ceux différenciant souvenir et familiarité, et ceux utilisant des stimuli familiers spécifiques. Ces études ont donné des résultats variables. Il apparaît que les résultats issus de ces études ne sont pertinents et interprétables que dans le contexte dans lequel ils ont été étudiés (Mitchell and Johnson, 2009). Néanmoins, les différentes approches employées ont été utiles pour avancer dans la compréhension des mécanismes cérébraux impliqués dans la familiarité. Compte tenu de la variabilité des méthodes appliquées, et des stimuli employés, il semble délicat de pouvoir mettre en évidence, à travers ces études, un processus de familiarité qui leur serait général.

Dans le cadre des études issues de la mémoire de reconnaissance, les rôles du cortex péri-rhinal et de l'hippocampe dans respectivement la familiarité et le souvenir semblent largement admis. Toutefois, ces résultats peuvent être interprétés uniquement dans le cadre la théorie à double processus. Pour les auteurs, qui envisagent l'implication d'un processus unique dans la reconnaissance, il n'existe pas de dissociation entre familiarité et souvenir. Ces auteurs suggèrent l'implication de structures comme l'hippocampe dans la reconnaissance, dont l'intensité de l'activation varierait selon le niveau de confiance dans la réponse (Squire et al., 2007; Wais, 2008; Wixted, 2009).

Dans le cadre des études sur la familiarité spécifique, les régions reconnues comme participant au traitement de stimuli familiers sont le cortex cingulaire postérieur et le précuneus.

Les données d'imagerie concernant le traitement de la familiarité confirment les données théoriques présentées en début d'introduction : la familiarité ne bénéficie pas d'une évaluation à part entière et son étude s'intègre principalement dans les champs d'étude de la mémoire et celle de la reconnaissance des visages. Au sein de ces champs d'études, la familiarité a été testée soit à partir de stimuli spécialement créés pour l'étude, soit à partir de stimuli familiers pour le sujet préalablement à l'étude (familiers spécifiques). Logiquement, ces deux types de méthode ont abouti à la mise en évidence de réseaux cérébraux différents.

### **3. TROUBLES DU SENTIMENT DE FAMILIARITE**

---

#### **3.1. Les troubles du sentiment de familiarité**

La familiarité joue un rôle crucial dans les interactions environnementales et contribue très largement à un vécu social adapté. Une altération de ce sentiment de familiarité représente donc un risque important de trouble des interactions sociales et du comportement. Dans un certain nombre de situations ou pathologies, il existe ainsi un sentiment de familiarité inadapté à l'expérience passée du sujet. Ces troubles de la familiarité peuvent se présenter sous la forme d'un excès de familiarité (*hyperfamiliarité*) ou d'un défaut de familiarité (*hypofamiliarité*). Par exemple, une personne peut être amenée à ressentir un sentiment de familiarité pour une autre personne, un lieu, avec lequel elle n'a pourtant jamais eu de contact auparavant (*hyperfamiliarité*). A l'inverse, une personne peut également ne ressentir aucune familiarité avec une personne qui lui est pourtant connue (*hypofamiliarité*). Des sentiments occasionnels d'étrangeté pour des personnes familières ou de familiarité pour des personnes étrangères sont fréquents dans la population générale, et sont principalement observés lorsque l'origine du sentiment de familiarité n'est pas accessible au sujet (Vuilleumier et al., 2003). Néanmoins, dans des situations non-pathologiques, ces troubles de la familiarité sont habituellement temporaires et rapidement reconnus comme triviaux (Vuilleumier et al., 2003).

Les troubles du sentiment de familiarité n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques. Le trouble de familiarité ne constitue donc pas une entité en soi. Des données issues de travaux plus généraux, notamment sur la reconnaissance des visages, ont néanmoins permis d'extraire des données spécifiques portant sur des altérations du sentiment de familiarité. Les visages sont des stimuli uniques pour l'homme, permettant d'encoder des informations sur le sexe, l'âge, l'humeur, la direction du regard, les intentions de la personne (Devinsky, 2009). La perception d'un visage familier active généralement le souvenir d'informations biographiques, d'épisodes passés, d'une tonalité affective, qui participent à un souvenir subjectif associé à la reconnaissance du visage (Negro et al.,

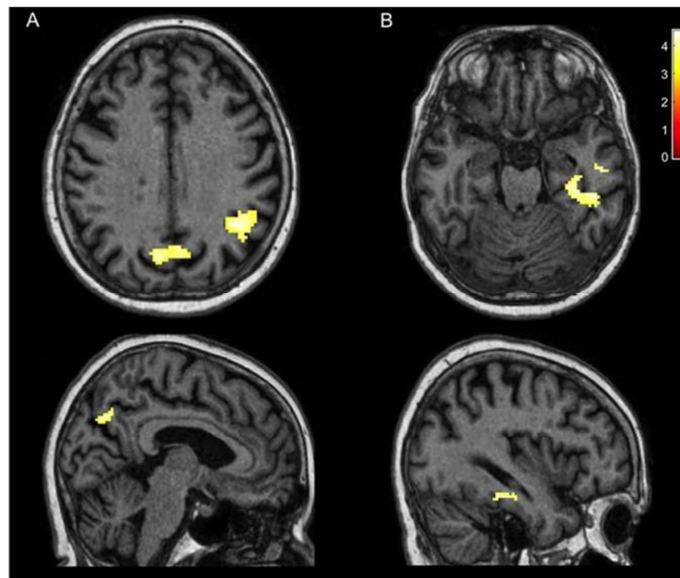
2015). L'association du souvenir et de la familiarité permet ainsi de lier un visage à une expérience subjective, qui guidera l'interaction avec la personne reconnue. L'importance d'un sentiment de familiarité adapté pour un visage dans les relations interpersonnelles justifie certainement que ce soit à l'étude des visages qu'ait été consacrée la plupart des travaux sur les troubles de la familiarité.

### **3.2. Troubles du sentiment de familiarité et lésions neurologiques**

L'étude de patients présentant des troubles de la familiarité dans le contexte de troubles neurologiques a permis de proposer des hypothèses de corrélats neuronaux des troubles de la familiarité. L'identification des structures cérébrales impliquées dans les troubles de la familiarité a notamment été réalisée chez des patients épileptiques. En effet, les phénomènes de « déjà vu » ou « déjà vécu » fréquemment observés lors des crises convulsives peuvent être assimilés à des hyperfamiliarités pour des expériences présentes (Devinsky et al., 2010). Ces phénomènes sont fréquemment observés lors de la stimulation de l'amygdale, de l'hippocampe ou du cortex péri-rhinal, et de manière plus fréquente lorsque l'hyper-excitabilité se produit à droite (Devinsky et al., 2010). Les décharges neuronales survenant au cours des crises d'épilepsie, par une inhibition de l'activation cérébrale, pourrait de cette façon mimer un sentiment de familiarité (Devinsky et al., 2010).

En dehors de ces troubles survenant au cours ou au décours de crises convulsives, ce sont les troubles du sentiment de familiarité pour les visages qui ont été principalement étudiés. Un syndrome a spécifiquement été étudié, l'hyperfamiliarité pour les visages. Ce syndrome, initialement rapporté par Kraepelin (1887), décrit un trouble sélectif (n'étant pas associé à un déficit perceptif ou à des symptômes délirants) de certains patients présentant une épilepsie ou une lésion cérébrale focale, généralement situé au niveau du lobe temporal (Negro et al., 2015). Conformément aux observations des patients souffrant d'épilepsie, l'hyperfamiliarité pour les visages résulterait d'une hyperactivité du cortex temporal (voir **figure 12** ; Negro et al., 2015). Parallèlement au cortex temporal, le lobe frontal droit jouerait également un rôle important dans la survenue de troubles de la familiarité (Gainotti, 2007). Il a en effet été

montré que des lésions du lobe frontal droit produisaient un sentiment de familiarité pour des personnes inconnues. D'une part, ce type de lésion aboutirait à un déficit du traitement global à l'origine d'une identification uniquement basée sur des détails. Les patients auraient donc tendance à considérer comme familiers des visages dès lors qu'un détail serait considéré comme familier, indépendamment de l'aspect global du visage. D'autre part, ces lésions entraîneraient un défaut de correction des erreurs, habituellement géré par les régions cérébrales du lobe frontal droit (Amlerova et al., 2012; Gainotti, 2007).



**Figure 12:** Activation cérébrales liées à la familiarité dans les cas d'un visage perçu et jamais perçu (issu de Negro et al. 2015).

(A) activations de la jonction temporopariétale, du sillon temporal supérieur droits et des précuneus liées à la familiarité pour un visage connu. (B) activations des cortex temporaux médial et inférieur droits (parahippocampe et gyrus fusiforme) liées à la familiarité pour un visage inconnu, dans un contexte d'hyper familiarité pour les visages

Des troubles de familiarité pour des visages ont également été décrits dans le sens d'une hypofamiliarité. Comme dans les cas d'hyperfamiliarités, le cortex temporal serait impliqué dans la génération des hypofamiliarités (Bowles et al ; 2007 ; Negro et al ; 2015). Le trouble d'hypofamiliarité pour les visages le plus décrit est la prosopagnosie, définie comme « une incapacité à éprouver un sentiment de familiarité



face à un visage connu » (Gainotti, 2007). L'étude du sentiment de familiarité chez des patients prosopagnosiques a montré que malgré une reconnaissance des visages familiaux altérée, la réaction électrodermale face à ces visages (mesurant la réponse émotionnelle par l'intermédiaire de la conductance cutanée) pouvait être préservée (Tranel and Damasio, 1985). Cette constatation a permis de poser l'hypothèse de deux voies de traitement de l'information des visages : une voie dite implicite à l'origine d'une réponse émotionnelle (préservée dans le cas de la prosopagnosie) et une voie dite explicite à l'origine d'une reconnaissance explicite (altérée dans le cas de la prosopagnosie) (Bauer, 1984; Ellis and Young, 1990). Le problème de définition de familiarité déjà exposé dans la première partie de cette introduction se pose à nouveau ici. En effet, en considérant la familiarité comme un état affectif lié à des stimuli personnellement pertinents (Van Lancker, 1991), la prosopagnosie ne constituerait pas un trouble de familiarité, la réponse émotionnelle étant généralement préservée. A l'inverse, en considérant la familiarité comme l'intégration d'un traitement perceptif, émotionnel et cognitif donnant à un stimulus un caractère familier, la prosopagnosie prendrait alors sa place dans les troubles de familiarité.

Ainsi, il semble qu'à la fois les régions temporales et frontales aient une implication dans la survenue de troubles de la familiarité. L'intégration de ces données tend à considérer la familiarité comme la résultante de différents types de traitements, incluant à la fois un traitement émotionnel, qui pourrait être pris en charge par les régions temporales, et un traitement cognitif de prise de décisions davantage en lien avec les structures frontales. Cette dissociation entre réponse implicite émotionnelle et réponse explicite d'identification a pu être observée chez des patients présentant un délire d'identification des personnes, pour lesquels la réponse émotionnelle ne concorde pas avec le traitement perceptif ou cognitif, donnant lieu à syndrome délirant basé sur cette incapacité à associer deux réponses contradictoires.

### 3.3. Syndromes délirants d'identification

Les syndromes délirants d'identification sont des phénomènes psychopathologiques au cours desquels les patients présentent un syndrome délirant centré sur une erreur d'identification de personnes, de lieux, d'objets, et donnant lieu à la croyance en l'existence de doubles. Ces erreurs d'identifications sont fréquemment observées en association avec d'autres symptômes, tels que la dépersonnalisation, la déréalisation et la persécution, ce qui a amené à d'avantage les considérer comme des syndromes que des symptômes (Cipriani et al., 2013; Dinwiddie and Yutzky, 1993; Silva et al., 1992). Le terme de délire d'identification a initialement été proposé par Christodoulou (Christodoulou, 1976) pour désigner les principaux syndromes délirants d'identification de personnes : le syndrome de Capgras, le syndrome de Frégoli, le syndrome des doubles subjectifs, le délire d'intermétamorphose (voir **tableau 1**). Ces syndromes partagent tous le même thème délirant : la ressemblance exacte d'une personne avec une autre, amenant le patient à penser à la présence de sosies ou de doubles (Cipriani et al., 2013; Klein and Hirachan, 2014).

**Tableau 1 : Syndromes délirants d'identification (à partir de Devinsky et al. 2009)**

	Thème	Nom du syndrome délirant	Caractéristiques cliniques
HYPO-FAMILIARITE	Personnes	Capgras	Personnes familières considérées comme des imposteurs
		Trouble d'identification du soi	Trouble de sa propre reconnaissance dans le miroir
	Lieux	Capgras pour les lieux	Lieux familiers considérés comme doubles d'autres lieux
		Désorientation pour les lieux	Lieu familial considéré comme un autre lieu
HYPER-FAMILIARITE	Personnes	Frégoli	Personne étrangère considéré comme familière
		Intermétamorphose	Echange d'identité entre personnes familière ou inconnue
	Lieux	Doubles subjectifs	Transformation d'une personne en le patient lui même
		Paramnésie duplicative	Un lieu existe simultanément à deux endroits

Les syndromes délirants d'identification sont souvent considérés comme rares, survenant dans le contexte d'un trouble psychotique ou d'un trouble organique (Klein and Hirachan, 2014). Il n'existe pas de consensus international sur la classification des délires d'identification. Différentes classifications ont été proposées selon l'étiologie supposée (Courbon and Tusques, 1932), ou selon le type de trouble de familiarité, c'est-à-dire les troubles construits sur la base d'une hypofamiliarité, et ceux sur la base d'une hyperfamiliarité (Christodoulou, 1976). Le **tableau 1** résume les principaux syndromes décrits selon cette classification.

Au sein des délires d'identification, le syndrome le plus connu et le plus fréquemment observé est le syndrome de Capgras. Différentes interprétations ont été formulées concernant sa physiopathologie, renvoyant à nouveau à l'absence de définition stricte de la familiarité. Il a ainsi été proposé que le syndrome de Capgras résulte d'une dissociation entre l'identification intacte d'une personne et l'absence de sentiment de familiarité pour cette personne (Breen et al., 2001). Les délires d'identification se caractériseraient alors par une perturbation de la réponse affective (pouvant être dans le sens d'un excès, ou d'un défaut de réponse comme pour le syndrome de Capgras). Dans ce cas, la familiarité serait assimilée à une réponse affective. Parallèlement, d'autres auteurs ont proposé que le trouble du sentiment de familiarité dans le syndrome de Capgras résulte d'une incapacité à intégrer en mémoire les expériences successives vécues avec une personne, générant ainsi des doubles (Klein and Hirachan, 2014). Dans ce contexte, la familiarité serait alors davantage perçue comme l'intégration de différents types de traitements, associant une composante perceptive et mnésique. Bien qu'unanimement considéré comme un trouble du sentiment de familiarité, le syndrome de Capgras a bénéficié d'hypothèses variées concernant les mécanismes impliqués dans sa survenue, reflétant en partie les divergences de définitions autour de la familiarité.

L'originalité de ces syndromes par rapport aux troubles plus élémentaires d'hypo/hyperfamiliarité réside dans la construction délirante organisée autour du sentiment erroné de familiarité. Les idées délirantes sont définies selon le DSM-5 comme de fausses croyances fondées sur des déductions erronées de la réalité extérieure et fermement soutenues malgré l'opinion publique et les preuves évidentes du contraire

(DSM 5). Ces idées délirantes ne sont pas spécifiques d'une pathologie et peuvent être rencontrées dans différents types de troubles neurologiques et psychiatriques.

Dans les classifications psychiatriques internationales, les délires d'identification ne représentent pas d'entité nosographique spécifique et sont rattachés aux différentes pathologies dont ils sont en partie l'expression (Klein and Hirachan, 2014). La pathologie psychiatrique la plus fréquemment associée aux syndromes délirants d'identification est la schizophrénie. Les idées délirantes figurent parmi les symptômes les plus souvent rencontrés dans la schizophrénie. Le thème de ces délires est variable, mais les idées de persécution sont fréquentes, et dans ce contexte s'intègrent parfois les syndromes délirants d'identification. L'association entre schizophrénie et troubles de la familiarité est détaillée dans la quatrième partie de cette introduction. Parallèlement aux troubles psychiatriques, ces syndromes sont aussi régulièrement rencontrés dans le cadre de troubles neurologiques, comme la démence d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson (Ismail et al., 2012; Roane et al., 1998).

La prévalence des syndromes délirants d'identification est difficile à déterminer. Selon les études, la prévalence a été estimée entre 1 et 4% des patients admis en psychiatrie, mais pouvant représenter jusqu'à 15% de ces patients selon certains auteurs (Josephs and Dickson, 2007; Klein and Hirachan, 2014). Néanmoins, ces troubles étant peu recherchés, il est probable que la prévalence de ces troubles soit supérieure à celle estimée (Dinwiddie and Yutzy, 1993). Au cours d'une recherche systématique de délires d'identification, il a été retrouvé que 28% des patients schizophrènes traités par clozapine (traitement de la schizophrénie résistante) présentaient un syndrome de Capgras (Salvatore et al., 2014) suggérant une possible association entre troubles de familiarité et symptomatologie psychotique sévère. En ce qui concerne les troubles neurologiques, il a été reporté une prévalence de plus de 30% de ces syndromes délirants chez des patients présentant une démence d'Alzheimer (Ismail et al., 2012). La principale limite rencontrée dans l'évaluation de la prévalence des délires d'identification est celle de l'absence de cadre diagnostique précis (Dinwiddie and Yutzy, 1993; Klein and Hirachan, 2014). De plus, il a également été montré que les patients n'évoquent que très rarement spontanément les idées délirantes portant sur le

sentiment de familiarité. L'ensemble de ces données laisse supposer une prévalence des délires d'identification supérieure à celle estimée.

### **3.4. Bases cérébrales des syndromes délirants d'identification**

Les données d'imagerie cérébrale concernant les syndromes délirants d'identification sont peu nombreuses (Lee et al., 2006), et ne comprennent que des études de cas. Le cas le plus étudié est le syndrome de Capgras. Plusieurs dizaines de cas de patients présentant un syndrome de Capgras et pour lesquels des données d'imagerie ont pu être acquises ont été publiés. Pour autant, les réseaux cérébraux impliqués dans le syndrome de Capgras demeurent largement méconnus (Thiel et al., 2014). Les données d'imagerie issues de ces cas cliniques restent en effet peu généralisables, du fait notamment de la variété de la symptomatologie associée et du cadre diagnostique dans lequel survient ce tableau clinique. Dans une revue de littérature regroupant les données d'imagerie en lien avec un syndrome de Capgras publiées avant 2000, pour 27 des 69 cas identifiés, les résultats ne retrouvaient aucune anomalie cérébrale (Breen et al., 2001). Les résultats concernant les 42 autres cas étaient extrêmement variables, mettant en évidence des atrophies diffuses ou des lésions plus spécifiques. Les anomalies détectées étaient bilatérales ou prédominantes au niveau de l'hémisphère droit (Breen et al., 2001).

D'un point de vue fonctionnel, une hypothèse avancée pour expliquer l'émergence d'un syndrome de Capgras est celle d'une disconnectivité entre les structures limbiques impliquées dans le traitement émotionnel et d'autres structures cérébrales liées au traitement perceptif ou cognitif (Fiacconi et al., 2014; Luca et al., 2013; Moreira et al., 2010). Cette hypothèse s'inscrit dans la continuité du modèle proposé par Ellis et Young selon lequel, le syndrome de Capgras résulterait d'une dissociation entre un traitement conscient de l'information perceptive préservé et un traitement automatique de l'information affective altéré (Ellis and Young, 1990). Seule une étude en imagerie fonctionnelle a été réalisée à partir d'un cas de patient ayant développé un syndrome de Capgras suite à une hémorragie cérébrale frontale droite

(Thiel et al., 2014). Cette étude met en évidence un défaut d'activation du cortex cingulaire postérieur gauche et du gyrus temporal supérieur gauche lors de la présentation du visage de l'épouse du patient sur laquelle était centré le délire, comparativement à la présentation de visages familiers chez les sujets sains (Thiel et al., 2014). Par ailleurs, il était également retrouvé un défaut de connectivité entre le gyrus temporal supérieur gauche et le cortex frontal supérieur gauche lors de l'analyse de la connectivité fonctionnelle.

Une théorie proposée pour expliquer les syndromes délirants est celle d'une association combinée de deux déficits : d'une part, une expérience perceptive ou affective absurde à l'origine du contenu délirant, et d'autre part, une altération du jugement à l'origine de l'adhésion aux idées délirantes en dépit de leur caractère étrange (Coltheart et al., 2011, 2007). Cette hypothèse a également été défendue en imagerie cérébrale avec l'idée d'un dysfonctionnement frontal à l'origine de l'incapacité à considérer comme absurdes ou irréelles des perceptions sensorielles et affectives, qui seraient engendrées dans les régions limbiques, pariétales et temporales (Moreira et al., 2010). Concernant la conviction délirante, il a été suggéré que le cortex frontal moyen droit pourrait être impliqué dans les altérations du jugement (Thiel et al., 2014). Concernant le contenu délirant, celui du syndrome de Capgras fait référence au sentiment de familiarité pour les personnes. Or, le défaut d'activation mis en évidence dans l'étude (Thiel et al., 2014) concernait des régions cérébrales impliquées dans le traitement de visages familiers (cortex cingulaire postérieur et gyrus temporal supérieur ; Gobbini and Haxby, 2007). De même, dans une étude en imagerie réalisée auprès de patients présentant une maladie d'Alzheimer et un syndrome de Capgras, il était mis en évidence un hypométabolisme des régions temporales et paralimbique (orbito-frontal et cingulaire) comparativement aux patients présentant une démence d'Alzheimer seule (Ismail et al., 2012). Au total, le syndrome de Capgras pourrait donc résulter d'un défaut d'activation de régions impliquées dans le traitement de stimuli familiers donnant lieu au sentiment d'étrangeté face à un visage familier, et d'un dysfonctionnement frontal à l'origine du rationalisme délirant construit sur ce sentiment d'étrangeté.

Les travaux menés sur le sentiment de familiarité dans le cadre de la théorie à double processus ont, pour la majorité, identifié le cortex péri-rhinal comme région clé dans le traitement de la familiarité (Eichenbaum et al., 2007). Dans le cadre des syndromes délirants d'identification, une hypothèse émise par certains auteurs est celle d'une hyperactivation du cortex périrhinal à l'origine des troubles basés sur une hyperfamiliarité comme le syndrome de Frégoli, alors que une hypoactivation pourrait être liée à l'hypofamiliarité telle que celle du syndrome de Capgras (Cipriani et al., 2013, Devinsky 2010). Néanmoins, comme décrit précédemment, les résultats des études concernant l'implication précise du cortex péri-rhinal dans le sentiment de familiarité ne sont pas unanimes, et cette hypothèse nécessite donc d'être confirmée.

Enfin, la majorité des travaux concernent le syndrome de Capgras, très peu de données se rapportent aux autres troubles délirants de la familiarité. Si d'un point de vue symptomatologique, ces syndromes sont regroupés au sein du groupe nosographique des syndromes délirants d'identification, d'un point de vue neurobiologique, les données sont moins claires. Doit-on considérer ces syndromes comme des identités distinctes et les étudier de manière indépendante, ou doit-on chercher à identifier des mécanismes communs à ces troubles ? L'hypothèse d'une hyper ou hypo activation du cortex péri-rhinal en lien avec un sentiment d'hyper ou d'hypo familiarité tend à orienter les recherches vers un mécanisme neurologique commun aux troubles de la familiarité. De même, l'hypothèse d'une connectivité modifiée entre lobe temporal et régions limbiques dans le syndrome de Capgras, pourrait également expliquer les troubles d'hyperfamiliarité, avec dans ces cas une hyper connectivité entre ces régions (Hirstein and Ramachandran, 1997; Moriyama et al., 2007). Le peu de données sur ces syndromes plus rares ne permet pas d'établir d'hypothèses claires, et davantage de travaux permettant l'étude des mécanismes en cause dans les syndromes délirants d'identification sont nécessaires.

L'hyperfamiliarité pour les visages, la prosopagnosie ou les syndromes délirant d'identification présentent un intérêt particulier dans la mise en relation des troubles de la familiarité avec des dysfonctionnements cérébraux précis, et offrent ainsi la possibilité de progresser dans la compréhension des mécanismes neuronaux impliqués dans les troubles de la familiarité. Bien que des délires d'identification puissent

également impliquer des lieux ou des objets, la très grande majorité des données disponibles portent sur des troubles de familiarité pour des personnes. Ces pathologies ont effectivement été largement utilisées pour élaborer des modèles de reconnaissances de visages et sont donc doublement spécifiques, à la fois de la familiarité et du traitement des visages. Leur étude ne permet ainsi d'aborder qu'une partie spécifique des troubles de la familiarité, celle de la familiarité pour les visages.





## **4. ETUDE DU SENTIMENT DE FAMILIARITE DANS LA SCHIZOPHRENIE**

---

### **4.1. Familiarité et schizophrénie**

La schizophrénie est une pathologie complexe et hétérogène à l'origine de déficits chroniques (van Os and Kapur, 2009). La symptomatologie schizophrénique regroupe des signes positifs tels que les hallucinations ou les syndromes délirants, des signes négatifs caractérisés par un appauvrissement de la vie psychique, et des troubles affectifs, moteurs et cognitifs (van Os and Kapur, 2009). Les traitements médicamenteux disponibles, en agissant sur la voie dopaminergique permettent de réduire considérablement les symptômes positifs. Des traitements antipsychotiques agissent aussi sur les symptômes négatifs, néanmoins la persistance de ces signes négatifs reste souvent problématique et constitue l'une des cibles de la prise en charge à long terme des patients souffrant de schizophrénie (van Os and Kapur, 2009). Plus spécifiquement, les troubles de la cognition sociale ont des répercussions importantes sur le maintien de l'intégration sociale et la qualité des interactions interpersonnelles de ces patients (Bortolon et al., 2015). La cognition sociale définie la capacité à percevoir les intentions des autres personnes afin de guider les interactions (Bortolon et al., 2015). La présence d'un sentiment de familiarité adapté aux personnes semble donc primordiale au maintien d'une cognition sociale de qualité (Antonius et al., 2013; Bortolon et al., 2015). Bien que peu explorée, l'étude de la familiarité chez des patients souffrant de schizophrénie, et par conséquent la détection de troubles de la familiarité et leur prise en charge, devrait donc représenter une étape importante de la prise en charge à long terme de ces patients (Ventura et al., 2013).

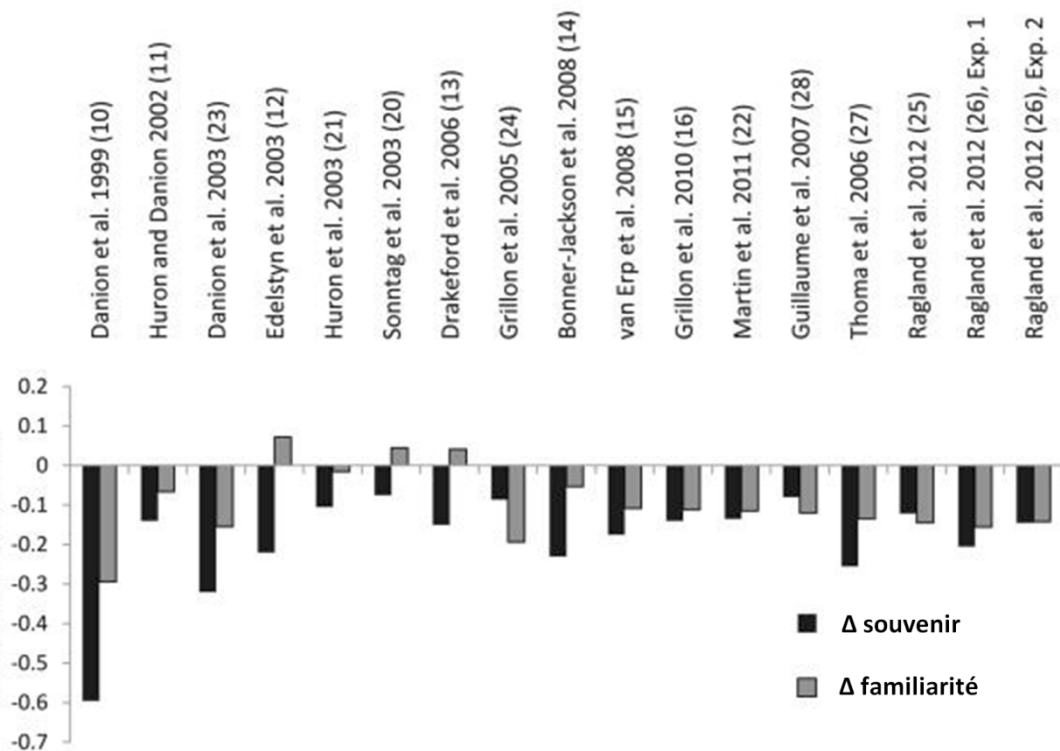
Les cas de troubles de la familiarité rapportés chez les patients souffrant de schizophrénie, ont été principalement décrits dans le contexte des syndromes délirant d'identification. En dehors de ces syndromes, l'étude de la familiarité dans le cadre de la schizophrénie fait l'objet de différents types de travaux (Libby et al., 2013). Les études ayant abordé l'évaluation du sentiment de familiarité dans la schizophrénie peuvent être divisées en deux grandes catégories, selon la distinction décrite dans la première partie

de cette introduction : d'une part, les études ayant envisagé la familiarité dans le contexte de la mémoire, et par des tâches visant à distinguer familiarité et souvenir comme processus participant à la reconnaissance ; d'autre part, les études ayant testé la familiarité à partir de stimuli spécifiquement familiers pour le sujet, par des tâches visant à évaluer les capacités à reconnaître des stimuli familiers parmi des stimuli inconnus.

## **4.2. Etude de la familiarité et du souvenir dans la schizophrénie**

L'étude de la familiarité chez les patients souffrant de schizophrénie a essentiellement été réalisée dans le cadre de l'étude des processus mnésiques de ces patients, à partir de tâches visant à différencier souvenir et familiarité. Il a en effet été montré l'existence de troubles mnésiques chez les patients souffrant de schizophrénie impactant leur fonctionnement global (Aleman et al., 1999). Néanmoins, il semble que les processus impliqués dans la mémoire ne soient pas tous également affectés (Libby et al., 2013). C'est dans ce contexte qu'ont été proposées différentes études, cherchant à évaluer les contributions du souvenir et de la familiarité dans le processus de reconnaissance, pour identifier les mécanismes en cause dans les déficits mnésiques des patients souffrant de schizophrénie. Dans une revue de littérature, il a été montré que la majorité des études mettaient en évidence un déficit du souvenir chez les patients souffrant de schizophrénie (Libby et al., 2013). Les résultats concernant la familiarité étaient plus variables, certaines études mettant en évidence une reconnaissance basée sur la familiarité diminuée, d'autres une familiarité préservée, enfin certaines retrouvaient une utilisation accrue de la familiarité pour la reconnaissance (voir **figure 13** ; Libby et al., 2013). Dans une étude ayant testé la familiarité chez des patients psychotiques et un patient présentant un délire d'identification, il a été montré une utilisation plus importante de la familiarité pour les patients psychotiques par rapport aux sujets sains, et un recours encore plus accru à la familiarité pour le patient qui présentait un délire d'identification par rapport au groupe de patients psychotiques (Edelstyn et al., 2003). Néanmoins, toutes les études ne sont pas parvenues à cette

conclusion. Différentes hypothèses ont été suggérées pour expliquer ces différences de résultats. D'une part, l'hétérogénéité des symptômes schizophréniques pourrait impacter plus fortement la familiarité que le souvenir (Libby et al., 2013). Ainsi, les déficits du souvenir constitueraient un trouble assez constant dans la schizophrénie alors que les troubles de la familiarité, qu'ils évoluent dans le sens d'un déficit ou à l'inverse d'une sur utilisation, pourraient être plus variables selon la symptomatologie associée. D'autre part, la diversité des méthodes utilisées pour évaluer la familiarité pourrait également rendre compte de cette divergence de résultats (Libby et al., 2013). Les différences entre les paradigmes utilisés dans l'évaluation du souvenir et de la familiarité ont été détaillées dans la première partie, et les limites de leur utilisation y ont été décrites.



**Figure 13: Résultats des études ayant évalué le souvenir et la familiarité à partir d'études basées sur la théorie à double processus** (issu de Libby et al., 2013).

Comparaison du souvenir et de la familiarité des patients souffrant de schizophrénie par rapport aux sujets sains, les barres négatives indiquent les déficits

### **4.3. Etude de la familiarité spécifique dans la schizophrénie**

Une autre possibilité d'évaluer la familiarité est l'utilisation de stimuli spécifiquement familiers pour le participant. Alors que les études cherchant à discriminer souvenir et familiarité portaient sur des stimuli très variables, ce type d'étude a essentiellement été réalisé avec la présentation de visages. Plusieurs auteurs ont fait l'hypothèse d'un déficit de reconnaissance des visages chez les patients souffrant de schizophrénie, lié à un déficit de traitement des émotions (Edwards et al., 2002; Schneider et al., 2006). Deux revues de littérature se sont intéressées à la reconnaissance des visages par les patients souffrant de schizophrénie indépendamment de leur contenu émotionnel (Darke et al., 2013; Watson, 2013). Les résultats de ces études suggéraient des troubles perceptifs chez les patients souffrant de schizophrénie à l'origine des troubles de la reconnaissance. Dans ces études testant la familiarité spécifique, les stimuli présentés pouvaient être des visages de personnes célèbres, ou ceux de personnes personnellement familières pour le participant. Il semble que des différences de traitement existent entre ces deux types stimuli (Bortolon et al., 2015).

Les résultats des études ayant utilisé des stimuli célèbres montrent que les patients souffrant de schizophrénie sont aussi performants dans la reconnaissance de visages familiers que les sujets sains (Bortolon et al., 2015). La seule étude ayant montré un déficit de reconnaissance lors de la présentation de stimuli familiers célèbres était basée sur une tâche demandant au sujet de donner des informations sur la personne reconnue (Pomarol-Clotet et al., 2010). Cette tâche semblait davantage correspondre à une étude du souvenir, mettant principalement en évidence une difficulté à retrouver des informations sémantiques, qu'un déficit dans le traitement de stimuli familiers (Bortolon et al., 2015).

Les études ayant utilisé des stimuli personnellement familiers pour les participants sont plus rares. Une étude a montré que les patients souffrant de schizophrénie commettaient plus d'erreurs dans une tâche visant à détecter des visages familiers comparativement au groupe de sujets contrôles (Caharel et al., 2007). Cependant, le détail des résultats laissait apparaître que ce nombre plus important

d'erreurs portait sur les visages non familiers. Ces données suggèrent à la fois que les patients ne présentent pas de difficultés dans le traitement des visages personnellement familiers, mais que par ailleurs, ils auraient une tendance à considérer comme familiers des visages inconnus. Dans une étude visant à étudier la reconnaissance de son propre visage, il a également été montré que l'erreur principale des patients souffrant de schizophrénie consistait à considérer comme familier un visage non familier (Irani et al., 2006).

Les patients souffrant de schizophrénie seraient donc capables de reconnaître des visages familiers, qu'ils soient personnellement familiers ou célèbres, sauf lorsque les tâches nécessitent des ressources cognitives. Leurs capacités à extraire une information basique et à la faire correspondre avec une information en mémoire seraient donc préservées. Leur capacité à extraire les informations sémantiques associées seraient par contre altérées (Bortolon et al., 2015). Ces résultats peuvent être mis en parallèle avec un déficit du souvenir et une familiarité préservée dans le cadre de la théorie des doubles processus. Par ailleurs, les études de Caharel et collaborateurs (2007) et d'Irani et collaborateurs (2006) suggèrent qu'au-delà d'une familiarité préservée, les patients souffrant de schizophrénie présenteraient une tendance à l'hyper-familiarité. Sur le plan méthodologique, ces données démontrent les difficultés pour les patients souffrant de schizophrénie à traiter correctement les visages familiers lors de tâches complexes, et rend donc essentielle la réalisation de tâches simple pour ces patients afin de permettre une étude spécifique de la familiarité.

#### **4.4. Approche dimensionnelle de la familiarité dans la schizophrénie**

Différentes études ont donc abordé l'étude de la familiarité dans la schizophrénie. Les études basées sur des tâches de différenciation du souvenir et de la familiarité ont montré des résultats variables, suggérant pour certaines un trouble de la familiarité et pour d'autres un sentiment de familiarité conservé. Les limites de l'ensemble de ces paradigmes dans leur capacité à discriminer finement l'implication du souvenir et de la familiarité ont certainement contribué à générer ces différences de résultats. Les études

basées sur l'utilisation de stimuli spécifiquement familiers ont également mis en évidence des résultats hétérogènes. Néanmoins, les résultats des études pour lesquelles la consigne portait uniquement sur la question de la familiarité tendent à montrer un traitement conservé des visages familiers chez les patients souffrant de schizophrénie (Bortolon et al., 2015; Caharel et al., 2007). Certaines études ont également montré que les erreurs de reconnaissance dans les tâches de familiarité portaient principalement sur les visages non familiers, avec un sentiment de familiarité généré par des visages non familiers (Caharel et al., 2007; Irani et al., 2006). L'ensemble de ces données pourrait s'intégrer dans le contexte d'un trouble de familiarité pour les patients souffrant de schizophrénie, caractérisé par une tendance à l'hyperfamiliarité.

Les travaux réalisés sur l'étude de la familiarité se sont largement focalisés sur l'aptitude à reconnaître un stimulus familier. L'objectif de ces études sur la familiarité est généralement de vérifier la capacité du patient à considérer comme familiers des stimuli présentés dans une première phase d'étude, ou rencontrés dans leur vie personnelle. Très rares sont les études ayant intégré dans leurs analyses les fausses reconnaissances, c'est-à-dire les stimuli considérés à tort comme familiers. En ce qui concerne les patients souffrant de schizophrénie, quelques études ont montré une tendance de ces patients à considérer comme familiers des stimuli inconnus (Caharel et al., 2007; Irani et al., 2006). Il semble donc pertinent d'intégrer dans les études sur la familiarité aussi bien l'évaluation des troubles dans le sens d'un déficit de familiarité que d'un excès.

Parallèlement aux différences de résultats liées aux aspects méthodologiques, la variabilité dans les études concernant la présence ou l'absence d'un trouble de la familiarité, et/ou son intensité pourrait provenir de la variabilité des symptômes dans la schizophrénie (Libby et al., 2013). Les tâches couramment utilisées, basées sur la détection de stimuli familiers, permettent d'identifier la présence ou l'absence d'un trouble de familiarité. Néanmoins, l'absence d'évaluation dimensionnelle ne permet pas d'établir des associations entre sévérité des symptômes psychotiques et intensité des troubles de la familiarité. Il apparaît donc nécessaire d'une part de confirmer et préciser un possible trouble de la familiarité chez les patients souffrant de schizophrénie, et d'autre part de détailler la symptomatologie associée à ces troubles de la familiarité. Une

évaluation dimensionnelle du sentiment de familiarité pourrait permettre d'explorer à la fois l'hyperfamiliarité et l'hypofamiliarité, et d'étudier les associations entre ces troubles de familiarité et les symptômes des patients. Dans le cas d'un trouble avéré de la familiarité dans la schizophrénie, ceci pourrait permettre de proposer une évaluation plus fréquente de ce trouble afin d'en favoriser sa prise en charge et ainsi d'optimiser les interactions interpersonnelles de ces patients. Une évaluation fine de la symptomatologie associée à ces troubles pourrait ensuite aider à comprendre les mécanismes impliqués.

#### **4.5. Etude en imagerie de la familiarité dans la schizophrénie**

L'étude des mécanismes cérébraux impliqués dans le traitement de la familiarité des patients souffrant de schizophrénie est un domaine peu exploré. Les quelques données d'imagerie concernant le traitement de stimuli familiers par ces patients proviennent d'études plus générales sur la mémoire ou sur le traitement des visages.

Dans le cadre des travaux sur la mémoire dans la schizophrénie, des études utilisant des paradigmes de mémoire d'association ou de source ont été réalisés. D'une manière générale, les résultats mettent en évidence un déficit plus important du souvenir que de la familiarité. Les principales différences d'activation entre patients et sujets contrôles lors de ces tâches de reconnaissance sont situées au sein des cortex frontaux et pariétaux (Hawco et al., 2015; Ragland et al., 2015, 2006).

Une étude de mémoire épisodique a montré que les patients souffrant de schizophrénie présentaient une utilisation préservée du cortex préfrontal ventrolatéral dans l'encodage de stimuli simples chez ces patients, mais une diminution de l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral comparativement aux sujets sains (Ragland et al., 2015). D'une manière générale, le cortex préfrontal dorsolatéral serait impliqué dans l'encodage d'une information dans son contexte, alors que le cortex préfrontal ventrolatéral serait lié à l'encodage d'une information spécifique isolée (Ragland et al., 2015). Ainsi, l'implication privilégiée du cortex préfrontal ventrolatéral chez les patients



souffrant de schizophrénie s'accorderait avec les résultats montrant une préservation de la reconnaissance basée sur la familiarité, alors que le souvenir des informations contextuelles serait altéré (Ragland et al., 2015).

Une hypothèse formulée à partir de données de connectivité montrant une hyperactivation temporelle et une hyper-connectivité fronto-temporelle pendant les tâches de reconnaissance, est celle de la mise en place de mécanismes compensateurs (Ragland et al., 2006). Cette hypothèse, ainsi que l'ensemble des résultats d'imagerie, confirment les résultats comportementaux suggérant l'existence d'un déficit du souvenir dans la schizophrénie, qui aboutirait à une reconnaissance préférentiellement basée sur le sentiment de familiarité. Sur le plan cérébral, une hyper-activation ou une hyper-connectivité de régions impliquées dans le traitement de la familiarité viendraient donc compenser un défaut d'activation de régions cérébrales habituellement liées au souvenir.

Concernant l'étude de la familiarité à partir de stimuli spécifiques, il a à nouveau été montré que les patients présentaient un sentiment de familiarité pour les visages célèbres préservé et une tendance à reconnaître les visages non familiers (Walther et al., 2010). Les données d'imagerie ont mis en évidence dans cette étude un défaut d'activation de l'aire fusiforme lors du traitement de visages familiers, impliquée dans le traitement des visages (Walther et al., 2010) ;

## 5. TROUBLE DE LA FAMILIARITE ET COMPORTEMENTS VIOLENTS DANS LA SCHIZOPHRENIE

---

### 5.1. Schizophrénie et violence

La violence est définie par l'OMS comme l'utilisation intentionnelle de la force physique, de menaces à l'encontre des autres ou de soi-même, contre un groupe ou une communauté, qui entraîne ou risque fortement d'entraîner un traumatisme, des dommages psychologiques, des problèmes de développement ou un décès (Organisation mondiale de la Santé, 2002). Les comportements violents regroupent donc une grande variété d'actes, comme frapper une personne, casser des objets, menacer avec une arme, etc.

Pendant plusieurs années, il a été défendu l'idée que souffrir de schizophrénie ne majorait pas le risque de violence. Malgré les résultats de plusieurs études en faveur d'une association entre la schizophrénie et le risque de violence, cette idée a longtemps été soutenue, notamment dans le but de limiter le développement de mesures médicolégales et de politiques restrictives pour les patients souffrant de troubles mentaux (Fazel et al., 2009a). La question de l'association entre schizophrénie et violence reste donc d'actualité et nécessite d'être prise en considération, en particulier du fait de son rôle dans la stigmatisation des patients en psychiatrie, qui constitue un obstacle majeur pour l'accès aux soins de ces patients (Fazel et al., 2009a).

Différents facteurs de risque de comportement violent ont été mis en évidence chez les patients souffrant de schizophrénie (voir **tableau 2**). Il est important de garder à l'esprit que ces facteurs de risques ne sont pas des facteurs prédictifs de violence, mais bien des caractéristiques pouvant statistiquement augmenter la probabilité de survenue d'un comportement violent. En ce qui concerne les patients souffrant de schizophrénie, une partie de ces facteurs est identique à ceux retrouvés en population générale, d'autres sont spécifiques aux patients souffrant de schizophrénie. Il a été établi que le nombre de comorbidités associées au diagnostic de schizophrénie augmentait le risque de violence (Haute Autorité de Santé, 2011). Il est donc essentiel de connaître ces

facteurs de risques, afin d'une part d'en effectuer la recherche systématique lors de l'évaluation du risque de violence, et d'autre part, d'en constituer des cibles thérapeutique dans la prise en charge des patients.

Chacun des facteurs de risque identifié est susceptible d'augmenter la probabilité de survenue d'un comportement agressif, néanmoins ce risque reste modéré. Le seul facteur de risque augmentant de manière importante le risque de passage à l'acte agressif est la consommation de substances psychoactives. De nombreuses études ont en effet montré que la dangerosité des patients souffrant de schizophrénie était majoritairement attribuable aux abus ou dépendances aux substances psychoactives, ces résultats ayant été confirmé par une méta-analyse (Fazel et al., 2009a). Parmi ces consommations, les plus fréquentes sont l'alcool, le cannabis et les benzodiazépines. Si il est aujourd'hui admis que la présence d'un trouble psychotique est associée à un risque plus important de comportement violent par rapport à la population générale (Bo et al., 2011; Taylor, 2008; Weiss, 2012), ce risque reste moins bien important que celui associé aux consommations de toxiques (Volavka, 2013).

**Tableau 2: Facteurs associés à la violence chez les patients souffrant de troubles schizophréniques** (issu du Rapport d'orientation de la commission d'audition HAS 2011).

<b>Facteurs généraux</b>	
<b>Facteurs sociodémographiques</b>	<b>Facteurs spécifiques</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge jeune &lt; 40 ans</li> <li>- Genre masculin</li> <li>- Statut économique précaire</li> <li>- Faible niveau d'éducation</li> <li>- Célibat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schizophrénies de forme paranoïde</li> <li>- Abus ou dépendance aux substances psychoactives comorbide</li> <li>- Personnalité antisociale comorbide (héboïdophrénie)</li> </ul>
<b>Antécédents</b>	<b>Symptômes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédents personnels et familiaux judiciaires, de violence envers autrui ou d'incarcération</li> <li>- Antécédents d'abus ou de dépendance à l'alcool</li> <li>- Antécédents de « troubles des conduites » dans l'enfance ou à l'adolescence</li> <li>- Antécédents de victimation</li> <li>- Retard mental</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptomatologie psychotique positive</li> <li>- Idées délirantes de persécution, de mégalomanie, de mysticisme, syndrome d'influence</li> <li>- Menaces écrites ou verbales évoquant un scénario de passage à l'acte en cours de constitution</li> <li>- Fascination pour les armes</li> <li>- Méfiance et réticence</li> <li>- Participation émotionnelle intense</li> <li>- Retrait social, émoussement affectif, désorganisation</li> <li>- Idées, fantasmes et propos de violence</li> <li>- Idées suicidaires</li> <li>- Symptomatologie dépressive</li> <li>- Dysfonctionnement frontal</li> </ul>
<b>Facteurs contextuels</b>	<b>Facteurs liés aux soins</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Être victime de violence dans l'année</li> <li>- Divorce ou séparation dans l'année</li> <li>- Sans emploi dans l'année</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Défaut d'accès aux soins</li> <li>- Incapacité à demander de l'aide</li> <li>- Déni des troubles et faiblesse de l'<i>insight</i></li> <li>- Longue durée de psychose non traitée</li> <li>- « Pseudo-alliance thérapeutique »</li> <li>- Rupture du suivi psychiatrique</li> <li>- Non-observance médicamenteuse</li> <li>- Insuffisance du suivi au décours immédiat d'une hospitalisation</li> </ul>

Parmi les facteurs de risques spécifiques aux patients souffrant de schizophrénie, les symptômes positifs semblent être plus particulièrement associés au risque de violence, et notamment les idées délirantes de persécution, les hallucinations, l'automatisme mental (Bo et al., 2011). Plus de la moitié des patients souffrant de schizophrénie et auteurs d'homicide présenterait une forme paranoïde de la maladie, avec une symptomatologie positive marquée par des idées délirantes et des hallucinations auditives lors du passage à l'acte violent (Nolan et al., 1999; Swanson et al., 2006). Le défaut d'insight, de théorie de l'esprit et la mauvaise observance aux traitements constituent également des facteurs de risque de passage à l'acte pour ces patients (Bo et al., 2011; Witt et al., 2013). Le risque de violence serait par ailleurs très élevé en début de maladie et au moment du premier épisode psychotique (Bo et al., 2011).

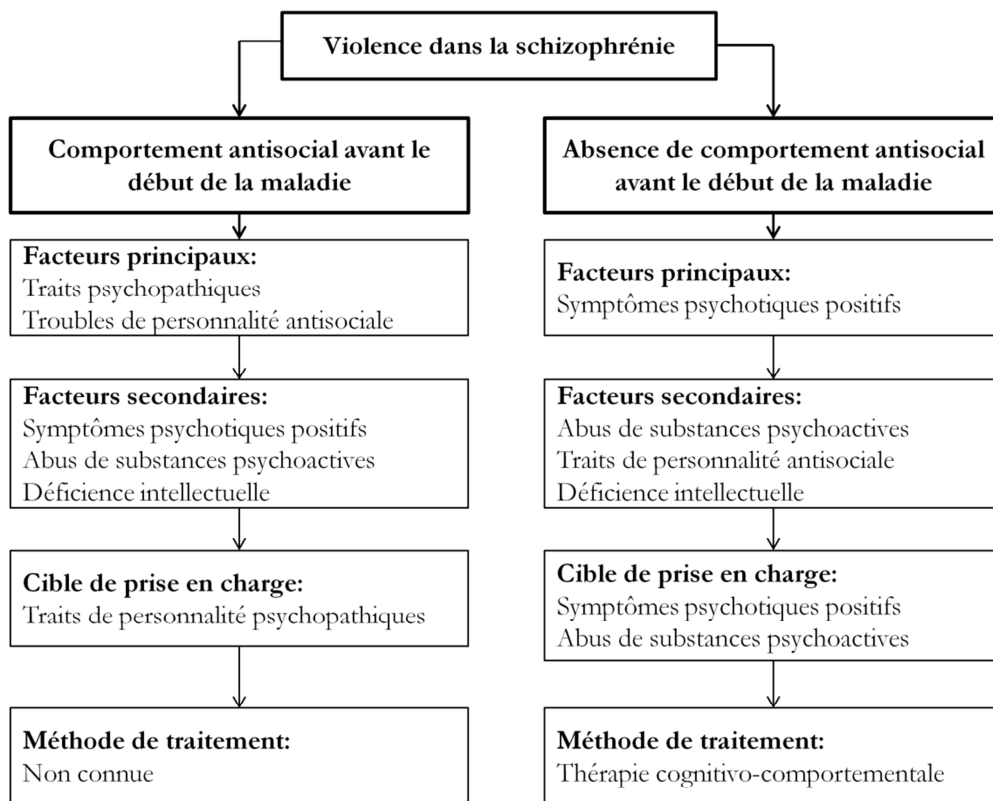
Enfin, la présence d'un trouble de personnalité associé joue un rôle majeur dans la survenue de gestes violents. Bien que se soit posée la question de la pertinence du concept de trouble de personnalité comme entité propre dans le cadre de la schizophrénie, différentes études ont mis en évidence que des personnalités pathologiques pouvaient être observées avant le début de la maladie, restaient relativement stable au cours de la maladie, et affectaient le fonctionnement de la personne (Bo et al., 2011). Les personnalités antisociale ou psychopathique seraient particulièrement associées à la schizophrénie (Bo et al., 2011), ces personnalités étant associées à des risques élevés de violence. Cela ne signifie pas que les symptômes psychotiques ne peuvent pas influencer la survenue d'un passage à l'acte, mais que pour certains patients souffrant à la fois de schizophrénie et de trouble de personnalité antisociale ou psychopathique, les traits de personnalité auraient un impact plus important sur le risque de violence que les symptômes psychotiques (Bo et al., 2011).

## **5.2. L'hétérogénéité de l'association schizophrénie/violence**

Les patients souffrant de schizophrénie et présentant des comportements violents ne constituent pas une catégorie homogène de patients. Les facteurs de risques

de violence mis en évidence chez les patients souffrant de schizophrénie ne concernent pas tous les patients (Hodgins et al., 2013). Plusieurs auteurs ont alors proposé une catégorisation des patients en fonction de ces facteurs de risque de violence (Hodgins, 2008; Hodgins et al., 2013; Joyal et al., 2007; Taylor, 2008; Volavka, 2013).

Une première théorie basée sur l'identification de sous-groupes de patients en fonction de l'âge de début des comportements violents a été proposée pour rendre compte de l'hétérogénéité de l'association entre violence et schizophrénie (Hodgins, 2008; Hodgins et al., 2013). Trois sous-groupes de patients ont ainsi été identifiés : un premier groupe correspond aux patients présentant des antécédents de troubles des conduites débutant dans l'enfance, des comportements antisociaux apparaissant avant le début de la maladie et se poursuivant après l'apparition des troubles psychotiques ; un second groupe réunit les patients dont les comportements agressifs débutent au moment de la maladie ; enfin un troisième groupe concerne les patients sans antécédents de troubles des conduites, et pour lesquels un geste de violence sévère survient après des années de maladie (Hodgins, 2008). Selon un second modèle, les gestes de violence des patients souffrant de schizophrénie pourraient survenir selon deux voies différentes: les patients dont la violence s'inscrit dans un contexte de troubles des conduites et émotionnels dès l'enfance et un diagnostic de trouble de personnalité antisociale associé, et les patients qui présentent un geste de violence dans le cadre d'une symptomatologie psychotique aiguë (voir **figure 16** ; Bo et al., 2011; Taylor, 2008; Volavka and Citrome, 2011).



**Figure 16:** Les deux voies développementales à l'origine des comportements violents dans la schizophrénie (adapté de Bo et al., 2011).

Le groupe de patients « late-starter » fait référence à des patients sans antécédents de geste violent, sans trouble de personnalité associé. Ce groupe représenterait environ 20% des patients souffrant schizophrénie et commettant des gestes de violence. Pour ce groupe de patients, les gestes de violence sont souvent sévères, en lien avec la symptomatologie délirante (Hodgins, 2008; Joyal et al., 2004; Richard-Devantoy et al., 2013). Les facteurs de risque de passage à l'acte pour ce groupe de patients ont été moins documentés. Il semble qu'au sein de la symptomatologie délirante, les symptômes positifs, et en particulier les idées délirantes de persécution, de mégalomanie, de mysticisme, un syndrome d'influence, et des injonctions hallucinatoires soient des facteurs identifiés de risque de violence (Klein and Hirachan, 2014; Richard-Devantoy et al., 2013). Les passages à l'acte sont plus fréquemment planifiés, ciblent régulièrement un membre de la famille, et représentent fréquemment

un geste de violence sévère tel qu'un homicide ou une tentative d'homicide (Taylor, 2008). Du fait du lien avec les symptômes psychotiques, le traitement médicamenteux est généralement efficace sur la prévention de ces gestes violents. Le taux de récurrence est donc plus faible que pour le groupe précédent et dépendant de l'adhésion aux soins psychiatriques (Hodgins, 2008; Joyal et al., 2004).

La difficulté à trouver une réponse à la question de la schizophrénie comme facteur de risque de violence s'explique très largement par cette hétérogénéité de profils de patients, pour lesquels les facteurs de risques, mais également les types de violence diffèrent selon les comorbidités associées (Bo et al., 2011; Volavka and Citrome, 2011). La mise en évidence de ces différents groupes de patients présente une importance considérable dans l'organisation des soins à apporter à ces patients. En effet, la prise en charge de la violence repose sur la prise en charge des facteurs de risque de violence. Nous avons constaté que les traitements antipsychotiques n'avaient pas la même efficacité sur la prévention du risque de violence selon les groupes de patients (Volavka and Citrome, 2011). Une identification précise de ces facteurs de risque est donc essentielle pour adapter le plus justement les cibles thérapeutiques.

### **5.3. Rôle des troubles de la familiarité dans la survenue de gestes violents**

Si les gestes de violence commis par les patients souffrant de schizophrénie apparaissent clairement comme une conséquence de facteurs multiples, une attention particulière mérite d'être portée aux troubles de la familiarité. Plusieurs cas de patients souffrant de délire d'identification et commettant des gestes de violence en lien avec ce délire ont été rapportés (Bourget and Whitehurst, 2004; Carabellese et al., 2014a; Silva et al., 1997, 1992). Malgré la volonté de certains auteurs d'attirer l'attention sur la fréquence élevée de troubles de la familiarité chez les patients souffrant de schizophrénie et auteurs d'homicides, la littérature sur le sujet est restée très limitée. A ce jour, il n'existe pas de relation clairement établie entre ces troubles de la familiarité et le



risque de gestes violents (Carabellese et al., 2014a). L'absence de cadre d'étude précis pour l'évaluation des troubles de la familiarité a certainement contribué au peu de travaux sur le sujet (Libby et al., 2013). Les conclusions des travaux les plus récents réaffirment donc l'intérêt à porter à l'étude des troubles du sentiment de familiarité dans la schizophrénie et notamment dans l'évaluation de la dangerosité de ces patients (Carabellese et al., 2014a; Klein and Hirachan, 2014).

Dans les cas rapportés de troubles de la familiarité, les gestes de violence étaient sous-tendus par les idées délirantes de persécution par la personne mal identifiée, perçue comme malveillante par le patient (Silva et al., 1996). Les personnes mal identifiées étaient très fréquemment des membres de la famille des patients, qui représentent donc les principales cibles de ces gestes violents sévères (Klein and Hirachan, 2014). Plusieurs facteurs de risque de violence ont été retrouvés chez les patients présentant un trouble de la familiarité : le fait de souffrir de schizophrénie, un sentiment de persécution, une hostilité et une colère envers la personne mal identifiée, des injonctions hallucinatoires (Klein and Hirachan, 2014). L'impulsivité et la désorganisation pourraient également jouer un rôle dans la survenue de ces gestes violents sévères ; les consommations d'alcool faciliteraient le passage à l'acte (Klein and Hirachan, 2014).

Ce type de geste violent s'inscrit logiquement dans la description précédemment établie des patients dits « late-starter ». Les gestes violents des patients présentant un trouble de la familiarité, comme ceux des patients « late-starter » sont caractérisés par des gestes violents souvent sévères, comme les homicides ou tentatives d'homicides, commis dans des contextes de production délirante, en lien avec un sentiment de persécution, d'hostilité, et ciblant des personnes de l'entourage (Bourget and Whitehurst, 2004; Carabellese et al., 2014a; Klein and Hirachan, 2014). Il semble donc pertinent de s'intéresser aux altérations du sentiment de familiarité comme construction délirante, facteur de risque de geste violent sévère. La littérature sur le sujet reste limitée à quelques études de cas, dont les conclusions ne sont pas toujours concordantes. Des divergences concernent par exemple la période la plus à risque pour ces patients. Selon certains auteurs, le risque de violence serait le plus important au moment du premier épisode psychotique (Carabellese et al., 2014a), alors que pour

d'autres auteurs, la plupart des patients commettant un geste violent en lien avec un trouble de la familiarité présenteraient un syndrome délirant évoluant et des antécédents de violence (Bourget and Whitehurst, 2004). Le risque de violence lié aux troubles de la familiarité nécessite donc d'être d'une part objectivé, et d'autre part mieux caractérisé.



## 6. SYNTHÈSE ET OBJECTIFS

---

L'ensemble des données présentées dans cette introduction montre l'importance qu'il convient d'accorder à l'étude du sentiment de familiarité. Son rôle dans la qualité des interactions sociales, de même que les conséquences cliniques de son altération témoignent de son importance pour le maintien d'un fonctionnement social adapté.

L'étude du sentiment de familiarité a jusqu'alors été abordé selon des conceptions théoriques variables. En fonction du cadre théorique privilégié, différents paradigmes sont couramment utilisés pour étudier le sentiment de familiarité. Deux grands cadres d'études ont été employés. Une série de paradigmes a été développée pour évaluer la familiarité comme mécanisme complémentaire au souvenir dans le cadre des travaux sur la mémoire. Dans un contexte assez différent, la familiarité a été évaluée à partir de stimuli spécifiquement familiers pour le sujet, en utilisant des stimuli célèbres (visages de célébrités, lieux connus, odeurs) ou personnellement familiers (visages de proches, musiques écoutées).

Ces différentes méthodes d'évaluation de la familiarité ont été appliquées en population générale, et au cours d'enregistrements de l'activité cérébrale grâce à des techniques d'imagerie afin de mettre en évidence les corrélats neuronaux de la familiarité. Les structures cérébrales impliquées dans le traitement de familiers ne sont pas clairement définies, même si plusieurs études s'accordent sur certaines données. Dans le cadre des études sur la mémoire, la familiarité a été associée à l'activation du cortex péri-rhinal, et pour certains auteurs de l'hippocampe. Dans le cadre de la familiarité spécifique, et plus précisément de la familiarité pour les visages spécifiquement familiers, le cortex cingulaire postérieur et le précunéus seraient impliqués. Il est important de souligner que les résultats issus de ces études ne sont pertinents et interprétables que dans le contexte dans lequel ils ont été étudiés (Mitchell and Johnson, 2009). Compte tenu de la variabilité des cadres d'études, des méthodes appliquées, et des stimuli employés, il semble délicat de généraliser chacun de ces résultats à l'étude globale de la familiarité.

L'évaluation de la familiarité a également été réalisée en population pathologique, et particulièrement chez les patients souffrant de troubles neurologiques ou psychiatriques. De manière assez logique, les résultats obtenus sont variables selon le cadre théorique d'évaluation et le paradigme utilisé. Plus particulièrement, concernant les patients souffrant de schizophrénie, l'existence d'un trouble du sentiment de familiarité reste débattue. Les résultats variables des méthodes expérimentales ayant évalué la familiarité dans la schizophrénie n'ont pas permis de conclure définitivement sur la préservation ou l'altération du sentiment de familiarité chez ces patients.

Sur le plan clinique, différents syndromes, marqués par des troubles délirants construits sur la base d'une altération du sentiment de la familiarité, ont été décrits chez des patients souffrant de schizophrénie, les délires d'identification des personnes. Les délires d'identification sont des syndromes construits sur un thème délirant, celui de la ressemblance exacte d'une personne avec une autre, amenant le patient à penser à l'existence de sosies ou de doubles (Klein and Hirachan, 2014). Il n'existe pas de classification de ces syndromes, ni de critère diagnostique précis. Cependant, il est possible de classer ces syndromes selon qu'ils concernent une personne proche, soi-même, un lieu. De même, il est possible de distinguer des délires construits sur un sentiment d'hyperfamiliarité (la tendance à considérer comme familier ce qui ne l'est pas) ou à l'inverse d'hypofamiliarité (la tendance à considérer comme étranger une personne ou un lieu familier). Bien que peu étudiés, ces syndromes délirants ont fait l'objet de différentes études de cas, notamment dans le cadre du lien avec la survenue de passages à l'acte violents. Pourtant, malgré l'importance qu'ils représentent dans l'évaluation du risque de violence, ils ne sont que rarement recherchés, et fréquemment sous diagnostiqués.

Différents facteurs de risque de violence dans la schizophrénie ont été identifiés. Cependant l'association entre violence et schizophrénie fait encore l'objet de controverses. L'une des hypothèses émergentes pour rendre compte de cette difficulté à établir un lien précis entre schizophrénie et violence est celle d'une hétérogénéité à la fois des patients violents souffrant de schizophrénie, et des gestes violents commis. Bien que les catégorisations précises proposées puissent diverger en fonction des auteurs, les gestes violents commis par les patients souffrant de schizophrénie semblent survenir

dans deux contextes principaux: soit dans un contexte de personnalité antisociale associée, soit dans le cadre d'une exacerbation aiguë de symptômes délirants. Les facteurs de risque de violence et le type de violence commise seraient donc à différencier selon le contexte dans lequel le geste violent est commis.

Les troubles de la familiarité des patients souffrant de schizophrénie n'ont pas été clairement repérés comme facteurs de risque de violence. Néanmoins, un certain nombre de points communs entre les caractéristiques des gestes violents commis dans le cadre de trouble de la familiarité et celles des gestes violents commis dans le cadre d'épisodes psychotiques aigus, nous amènent à poser la question d'intégrer ces troubles de la familiarité comme facteurs de risque de violence dans le cadre des gestes violent liés aux épisodes délirants. La recherche plus systématique de l'existence de troubles de la familiarité chez les patients souffrant de schizophrénie présente donc un double intérêt : celui de la prise en charge au long cours des patients, et celui de l'évaluation du risque de violence. Néanmoins, il n'existe aucun consensus sur la méthodologie à appliquer pour l'étude de la familiarité pour ces patients, ni aucune étude ayant permis de mettre en évidence une association entre troubles de la familiarité et gestes de violence.

Le premier objectif de ce travail a concerné l'étude de la familiarité en population saine et chez les patients souffrant de schizophrénie. Notre but était de clarifier les données variables de la littérature, liées aux différences méthodologiques. Nous souhaitons donc déterminer avec précision (1) les réseaux cérébraux impliqués dans le traitement de stimuli familiers et (2) l'existence d'un trouble de la familiarité chez les patients souffrant de schizophrénie. En réalisant différentes méta-analyses des données d'imagerie, en fonction du type de paradigme appliqué, notre but a été de déterminer les activations cérébrales liées à la familiarité (**étude 1**). Ensuite, en tenant compte des avantages et des limites propres à chacun des paradigmes employés, nous avons souhaité développer une méthode d'étude du sentiment de familiarité, permettant de quantifier le sentiment de familiarité, grâce à une méthode de morphing. Nous nous sommes attachés à réaliser une tâche aux consignes simples, afin qu'elle puisse être appliquée en population clinique et notamment auprès de patients présentant des troubles cognitifs, comme les patients souffrants de schizophrénie (**étude 2**).

Le second objectif de ce travail était de préciser l'association entre les troubles de la familiarité et le risque de violence dans la schizophrénie. Plus précisément, notre but était d'examiner l'importance des troubles de la familiarité dans l'évaluation du risque de violence chez les patients souffrant de schizophrénie. Une large partie des données de la littérature a porté sur l'étude des comorbidités addictives et antisociales dans la survenue de comportements violents. Nous avons souhaité porter notre attention sur les patients réalisant des gestes de violence dans des contextes de production délirante, et commettant souvent des gestes violents sévères. Nous avons tout d'abord étudié le cas d'un patient atteint de schizophrénie ayant commis un homicide dans un contexte délirant avec troubles de la familiarité (**étude 3**). Nous avons ensuite réalisé une revue de littérature des cas similaires de gestes violents commis par des patients présentant une symptomatologie délirante avec un trouble de la familiarité (**étude 4**). Nous avons enfin réalisé une évaluation clinique des patients souffrant de schizophrénie et incarcérés afin d'objectiver l'association entre les troubles de la familiarité et la survenue de gestes violents, au sein d'une population particulièrement à risque de violence (**étude 5**).

## **PARTIE EXPERIMENTALE**





## **7. LES RESEAUX NEURONAUX DE LA FAMILIARITE: UNE META-ANALYSE DES ETUDES EN IMAGERIE FONCTIONNELLE**

---

La première étude de ce travail visait à mettre en évidence les réseaux cérébraux associés au sentiment de familiarité. Nous avons donc choisi de réaliser une méta-analyse des données d'imagerie issues des études ayant testé le sentiment de familiarité en population générale. Le principe de la méta-analyse est de synthétiser et modéliser des données existantes issues d'expérimentations antérieures. Son intérêt réside notamment dans le fait de surpasser certaines limites méthodologiques et statistiques imposées par les études individuelles (Yarkoni et al. 2010).

Plusieurs paradigmes ont été développés et sont employés dans l'étude de la familiarité. L'étude des bases cérébrales de la familiarité a été réalisée avec ces différents paradigmes. L'hétérogénéité des méthodes employées mène à des résultats variés, et limite de ce fait la détermination précises des réseaux cérébraux impliqués dans le sentiment de familiarité.

Dans notre étude, nous avons réalisé trois sous-analyses, en fonction du type de paradigme utilisé, afin de ne pas regrouper des données issues de méthodes éloignées. De plus, la réalisation d'analyses distinctes, selon le paradigme employé, nous a permis de mettre en évidence des divergences dans les résultats dépendantes de l'utilisation de l'une ou l'autre méthode employée pour l'étude de la familiarité. L'objectif étant de déterminer les réseaux cérébraux impliqués dans le traitement de stimuli familiers, seuls les contrastes comparant stimuli familiers aux stimuli non familiers étaient considérés.

A travers ce travail, nous avons ainsi déterminé les activations cérébrales liées à la familiarité, en fonction des contextes dans lesquels elle est envisagée. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans une revue scientifique internationale à comité de lecture (*Cognitive and Affective Behavioral Neurosciences*).



# ARTICLE 1

---



## **The multiple neural networks of familiarity: A meta-analysis of functional imaging studies**

Mathilde Horn, Renaud Jardri, Fabien D'Hondt, Guillaume Vaiva, Pierre Thomas,  
Delphine Pins

Cognitive And Affective Behavioral Neurosciences (2016) 16(1):176-90

# THE MULTIPLE NEURAL NETWORKS OF FAMILIARITY: A META-ANALYSIS OF FUNCTIONAL IMAGING STUDIES

---

Mathilde **Horn**<sup>1,2\*</sup>, Renaud **Jardri**<sup>1,2</sup>, Fabien **D'Hondt**<sup>3</sup>, Guillaume **Vaiva**<sup>1,2</sup>, Pierre **Thomas**<sup>1,2</sup>,  
Delphine **Pins**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire Sciences Cognitives Sciences Affectives (ScaLab), CNRS, Université de Lille, 59000 Lille, France

<sup>2</sup> Centre Hospitalier Universitaire de Lille (CHU Lille), Hôpital Fontan, F-59037 Lille, France

<sup>3</sup> Laboratory for Experimental Psychopathology, Psychological Sciences Research Institute, Université Catholique de Louvain, Louvain-La-Neuve, Belgium

\* Corresponding author.

E-mail address: mail to: horn.mathilde@gmail.com

Postal address: Centre Hospitalier Universitaire de Lille (CHU Lille), Hôpital Fontan, F-59037 Lille, France

## ABSTRACT

Recent research has demonstrated the critical role of the feeling of familiarity in recognition memory. Various neuroimaging paradigms have been developed to identify the brain regions that sustain the processing of familiarity; however, there is still considerable controversy about the functional significance of each brain region implicated in familiarity-based retrieval. Here, we focused on the differences between paradigms that assess familiarity, with or without the encoding phase. We used the activation likelihood estimation (ALE) algorithm to conduct a whole-brain meta-analysis of neuroimaging studies that involved a familiarity task. Sixty-nine studies, performed in healthy subjects to determine the specific functions of the identified regions in familiarity processing, were finally selected. Distinct sub-analyses were performed according to the experimental procedures used in the original studies. The ALE clusters that were highlighted revealed common activations for paradigms with and without encoding in the prefrontal cortex and in the parietal cortex. Additionally, supplementary activations related to specific familiarity (i.e., without the encoding phase) were observed in the limbic system (i.e., the amygdala, hippocampus, cingulate cortex and insula) and in the associative sensory areas. The differences in the reported findings for different procedures are possibly due to differences in the concept of familiarity. To aid the exploration of the neural correlates of familiarity in future studies, the strengths and weaknesses of these experimental procedures are critically discussed.

**Keywords:** meta-analysis, familiarity, fMRI, limbic system, prefrontal cortex, parietal cortex.

**Abbreviations:**

ACC: anterior cingulate cortex

EF: encoded familiar

F: familiar

HC: hippocampus

IPFC: lateral prefrontal cortex

LS: limbic system

mPFC: medial prefrontal cortex

MTL: medial temporal lobe

PC: parietal cortex

PCC: posterior cingulate cortex

PF: personal familiar

PFC: prefrontal cortex

PHC: parahippocampal cortex

PRC: perirhinal cortex

SF: specific familiar

UF: unfamiliar

## INTRODUCTION

Familiarity processing is a crucial aspect of recognition, and it provides the feeling that an item has previously been encountered, independent of any recollection of the associated details. Numerous studies have been performed to evaluate recognition, but there is still considerable controversy about the functional significance of each brain region consistently implicated in familiarity-based retrieval (Spaniol et al., 2009). In the current study, we hypothesised that discrepancies in the results of brain imaging studies that have explored familiarity may be due to the heterogeneity of the experimental procedures used to assess this phenomenon. To overcome this limitation, we conducted a systematic literature search and completed an activation likelihood estimate (ALE) meta-analysis of the retained published neuroimaging data concerning familiarity processing.

Familiarity has been studied using two major approaches. The first one, based on the dual-process theory (Yonelinas, 1994), relies on the discrimination between familiarity and recollection. This approach is based on the postulate that recognition memory depends on two memory retrieval processes, namely: familiarity, which is the feeling that a stimulus has been encountered previously without the recall of contextual details, and recollection, which occurs when subjects can retrieve the details linked to the initial exposure, such as where or when the first encounter occurred (e.g., Eichenbaum, Yonelinas, & Ranganath, 2007; Migo, Mayes, & Montaldi, 2012; Vilberg & Rugg, 2008; Yonelinas, Aly, Wang, & Koen, 2010; Yonelinas, 2001). The second approach relies on the presentation of “personally” familiar stimuli, i.e., stimuli that the participant has personally experienced previously (Ramon, Dricot, & Rossion, 2010). These two approaches differ in that in one case, familiarity is specifically generated for the test and the same stimuli can be used for any the participant, while in the other case, familiarity is a consequence of natural exposure in daily life and is based on stimuli that refer to the participant’s personal life. To our knowledge, familiarity has always been studied according to one of these approaches, but no one study has attempted to compare results between the two approaches.

Various paradigms have been developed to test familiarity processing according to these two approaches. First, paradigms have been used to estimate the respective



contributions of familiarity and recollection during recognition tasks. They are performed in two steps: 1) an encoding phase and 2) a test phase. During the test phase, the participants are asked to distinguish known stimuli (previously presented in the encoding phase) from new stimuli. Recognition is considered to be based on recollection or familiarity, according to the ability of the participants to recollect some specific aspects of the encoding conditions present when the stimulus was encountered (Yonelinas et al., 2010; Yonelinas, 2001). In Remember/Know (R/K) paradigms, participants are required to complete a subjective evaluation of familiarity, i.e., they are asked to provide a "Remember" answer if recognition is accompanied by a conscious recollection of information and a "Know" answer if they recognize a stimulus without being able to say when or where (Diana, Yonelinas, & Ranganath, 2007; Guillaume et al., 2007; Mayes, Montaldi, & Migo, 2007; Yonelinas, 2001). In source memory retrieval paradigms (also called associative or context recognition paradigms), recollection is assumed to reflect the ability to retrieve source information available at the time of encoding, while familiarity is the ability to recognize items that are not recollected (Libby, Yonelinas, Ranganath, & Ragland, 2013). Stimuli are presented in different contexts (such as various font colours or spatial positions in context recognition paradigms or with another item in associative paradigms and at the test, the participants are asked to decide whether a stimulus is "old" (i.e., had been presented during the encoding phase) or not and then to identify the context for each "old" stimulus (Cansino, Maquet, Dolan, & Rugg, 2002; Lefèbvre et al., 2010; Migo et al., 2012).

Alongside these paradigms that require qualitative assessments of familiarity, a second evaluation of familiarity uses a method in which participants are asked to rate the stimulus in terms of familiarity strength or confidence (Kim, 2010). This method assumes that familiarity varies in a continuous manner and can thus be assessed quantitatively (Daselaar, Fleck, & Cabeza, 2006; Montaldi, Spencer, Roberts, & Mayes, 2006; Ranganath et al., 2004; Yonelinas, Otten, Shaw, & Rugg, 2005). The familiarity strength studies also have an encoding phase followed by a test phase. During the test phase, the participants were asked to indicate whether they remember the item being presented during the encoding phase. In each trial, the old/new decision was followed by a confidence rating (low to high), yielding a familiarity strength scale. An advantage of such paradigms, particularly in the

brain-imaging context, is that they potentially allow the identification of familiarity-related brain regions, i.e., those regions that are associated with confidence recognition levels (Daselaar et al., 2006; Ranganath et al., 2004; Yonelinas et al., 2005).

A third method to explore familiarity is based on stimuli that are specifically familiar for the participant, i.e., stimuli that refer to self-related emotional responses (Maddock, Garrett, & Buonocore, 2001; Qin et al., 2012). This experimental method involves the presentation of specific familiar stimuli without requiring an initial encoding or familiarisation task (Qin et al., 2012). In these paradigms, which have a unique test phase, the participants are asked to detect familiar stimuli among unfamiliar stimuli. This task can be realised with famous stimuli (i.e., stimuli known by everyone) or with personally familiar stimuli (i.e., stimuli that are only familiar to the participant) (Gobbini, Leibenluft, Santiago, & Haxby, 2004). This approach, which does not involve an encoding phase, is expected to enable the specific and objective study of familiarity, independent of recollection.

Numerous studies seeking to reveal the neural basis of familiarity have been performed using one of these different types of paradigms (Diana et al., 2007; Johnson, Suzuki, & Rugg, 2013; Skinner & Fernandes, 2007; Squire, Wixted, & Clark, 2007). On one hand, neuroimaging studies have been conducted using paradigms based on the dual-process theory. In a previous review, Eichenbaum et al. considered studies that examined the sub-regions of the medial temporal lobe (MTL) that were activated by recollection or familiarity (Eichenbaum et al., 2007). These authors found that among the fifteen studies that have investigated familiarity contrasts, thirteen produced evidence of the involvement of the perirhinal cortex (PRC) and that among the 19 studies that examined recollection contrasts, 16 reported hippocampal (HC) activation. Moreover, when familiarity was dissociated from recollection, several authors identified the PRC as critical for familiarity (Bowles et al., 2007; Brown & Aggleton, 2001; Eichenbaum et al., 2007; Kafkas & Migo, 2009; Ranganath et al., 2004; Ryals, Cleary, & Seger, 2013). However, while some imaging studies have found PRC activation for familiar stimuli (Kafkas & Montaldi, 2012; Ryals et al., 2013), others have found PRC deactivation (Brown & Aggleton, 2001; Eichenbaum et al., 2007; Ranganath et al., 2004; Ryals et al., 2013; Staresina et al., 2012). Another review that did not focus on MTL regions was conducted to explore the brain structures that were associated

with familiarity and recollection (Skinner & Fernandes, 2007). This review revealed that familiarity relies on MTL regions but also involves the lateral prefrontal cortex (IPFC) and the parietal cortex (PC). When experiments that used confidence measures were considered, activities associated with increasing confidence in the feeling of familiarity were observed in the frontal lobe and the parietal lobe (Skinner & Fernandes, 2007; Yonelinas et al., 2005).

On the other hand, brain regions that sustain familiarity processing have been explored by using paradigms that use specific familiar stimuli. A recent meta-analysis of imaging studies that sought to differentiate self-related processing and personal familiarity (Qin et al., 2012; Qin & Northoff, 2011) revealed that specific familiar stimuli might be associated with the responses of the posterior cingulate cortex (PCC). These findings appear to be consistent with the suggestion that the PCC may mediate interactions between emotional and memory-related processes (Maddock, Garrett, & Buonocore, 2003). However, the meta-analysis presented by Qin et al. (2012) was only based on personally familiar (PF) stimuli and was conducted by combining several types of contrasts (PF versus unfamiliar (UF), PF versus self, PF versus baseline and PF versus famous) in a unique analysis. Some regions that are involved in familiarity processing might not have been highlighted in this analysis due to the heterogeneity of the contrasts.

Different meta-analyses have previously been performed in order to highlight the brain networks involved in familiarity in an efficient and bias-free way. These studies sought to specify some of the disparate results in the literature about familiarity-based retrieval. For instance, Kim (2010) demonstrated the involvement of three distinct functional networks in episodic retrieval from the activations observed in Remember/Know paradigms. Hutchinson et al. (Hutchinson, Uncapher, & Wagner, 2009; Hutchinson et al., 2014) examined the roles of different sub-regions in the parietal cortex in episodic retrieval. In their study, Spaniol et al., (2009) aimed to compare the results from the experimental procedures that test subjective versus objective recollection. While these studies have focused on the differences in the results between the different paradigms based on familiarity/recollection dissociation, in our study, we focused on the differences between paradigms that used encoded stimuli versus specific familiar stimuli. Indeed, it has been postulated that the neural correlates of familiarity depend on how familiarity is operationalized (Frithsen & Miller, 2014). We

conducted separate ALE whole-brain meta-analyses of published neuroimaging data using the three major approaches that were previously described, in order to clearly link the use of a familiarity process with the recruitment of the sub-portions of the identified network: (1) paradigms based on the recollection/familiarity dissociation, such as qualitative paradigms (R/K paradigms and source memory retrieval paradigms), (2) paradigms based on familiarity strength; and (3) paradigms based on specific familiar stimuli. The neuroimaging data that were included in the analyses were exclusively obtained from contrasts between familiar versus unfamiliar stimuli during memory retrieval. Moreover, these analyses were performed while simultaneously considering all stimulus types (regardless of the sensory modality involved), to ensure that the obtained results were amodal and did not reflect the brain structures that primarily subserve stimulus-specific pathways. A major concern about meta-analyses is the extent to which they mix studies that are different in type. In the present work, we chose to combine the results of studies that we considered to be sufficiently similar to be combinable, according to the type of familiarity to which they refer. Nevertheless, to prevent additional heterogeneity, we compromised by excluding contrasts other than familiar versus unfamiliar contrasts, as well as data recorded during the encoding phase, and by separately analysing data from paradigms based on familiarity strength. Considering the results of previous studies, we hypothesized that the feeling of familiarity emerges from the concomitant recruitment of the medial temporal, parietal and prefrontal regions. We predicted that the familiarity related to personal experience, laboratory-based perceptual exposures or quantitative assessment of the familiarity would result in distinct outcomes associated with different types of operationalization of familiarity across these paradigms. Specific familiarity and familiarity that is related to laboratory-based perceptual exposures mainly differ in that they refer or do not refer to the participant's personal experience and self-related emotional responses. Thus, we predicted that the processing of specific familiar stimuli would mainly activate limbic structures. In contrast, we predicted that the processing of familiarity associated with laboratory exposures would mainly activate prefrontal and parietal cortex. Therefore, we expected to clarify the functional significance of each brain region consistently implicated in familiarity-based retrieval.

## **MATERIAL AND METHODS**

### **Literature search and inclusion criteria**

A systematic literature search was conducted on PubMed (U.S. National Library of Medicine) using the keywords [(fMRI or PET or BOLD) and familiar]. We chose wide first-line criteria to avoid excluding relevant studies. No publication dates were imposed, but the final search was performed in December of 2013.

The inclusion criteria for this meta-analysis were as follows: (1) adult studies, (2) fMRI or PET studies, and (3) familiarity tasks used in the studies. As previously described, we defined familiarity as the feeling of having seen a stimulus independent of the ability to retrieve where or when the stimulus was encountered (Montaldi & Mayes, 2010; Yovel & Paller, 2004).

The following exclusion criteria were applied: (1) reviews and meta-analysis, (2) studies that did not report whole-brain analyses in standard reference spaces (i.e., Talairach or MNI spaces), encompassing studies that reported findings based on regions of interest (ROI) (to avoid experimenter-imposed biases in the locations at which the effects were identified) (Bartra, McGuire, & Kable, 2013; Hardwick, Rottschy, Miall, & Eickhoff, 2013; Vilberg & Rugg, 2008); (3) studies that reported data recorded during the encoding phase (Skinner & Fernandes, 2007); (4) studies that did not report activation for the contrast examining familiarity versus unfamiliarity; (5) studies that did not report data from healthy participants; and (6) papers written in a language other than English or French. Additionally, data from the control groups of patient studies were included when these data were reported independently from the group comparisons. We chose to not include studies that only provided contrasts on familiarity versus recollection to prevent heterogeneity between the contrasts pooled within the same analysis and to avoid the risk of not highlighting activations of regions that would be involved in both familiarity and recollection.

For each study, the activation foci for the contrasts comparing familiarity with unfamiliarity were extracted. Finally, the following experimental characteristics were

extracted: the number of subjects, the paradigm type, the acquisition system (PET or fMRI), stereotactic space, the contrasts tested, and the number of foci obtained for each contrast.

## **Statistical analyses**

Data analyses were carried out using the activation likelihood estimation (ALE) algorithm (Eickhoff et al., 2009; Eickhoff, Bzdok, Laird, Kurth, & Fox, 2012; Turkeltaub et al., 2012), which allows for the computation of coordinate-based random-effects meta-analyses of neuroimaging data, and implemented in GingerALE 2.3 (<http://www.brainmap.org/ale>). In the ALE method (Turkeltaub et al., 2002), for a unidirectional contrast of interest (e.g., familiar versus unfamiliar), each activation focus reported in the literature is modelled as the peak of a 3D Gaussian probability distribution. The ALE value, calculated as the sum of these probabilities across studies, represents the probability that a voxel contains at least one of the activation foci. The cluster size volume is calculated using the false discovery rate and the total volume above the threshold. The resulting minimum volume removes any cluster that is smaller than the allowed false positives, leaving clusters that should contain true positives. The numbers of participants in each included study were used to weight the contributions of each study to the parameter estimates. The analysis was corrected for multiple comparisons using a false-discovery rate (FDR) with a threshold value of  $q < 0.01$ . A minimum cluster size of  $200 \text{ mm}^3$  was applied.

The Talairach space (Talairach and Tournoux 1988) was defined as the common stereotactic space for the meta-analysis, and the results that were reported in the MNI coordinates were converted into Talairach space using the *icbm2tal* transform (Lancaster et al., 2007) as implemented in GingerALE 2.3. The data were then grouped according to the contrasts and experimental paradigms employed.

Analyses were performed to specifically analyse the roles of the different components in the previously identified network as follows:

- 1) Activations in response to “encoded” familiar stimuli (EF) versus UF stimuli,
- 2) Activations correlated with the confidence levels in the feelings of familiarity in response to EF [(EF) corr.],

### 3) Activations in response to specific familiar (SF) stimuli versus UF stimuli.

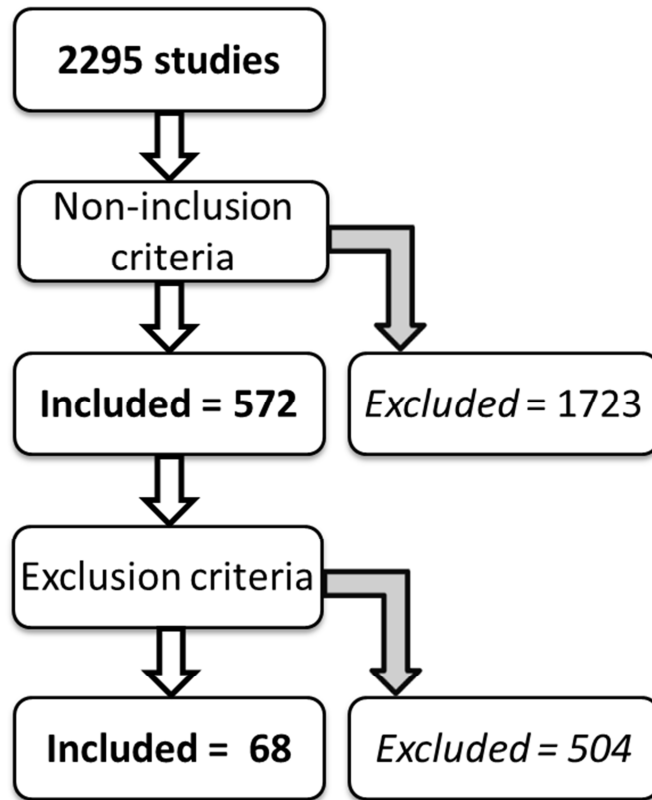
The resulting thresholded ALE maps were visualised on a flat-map representation overlaid on the ICBM-152a standardised brain atlas using Mango software, which is an anatomical image overlay program (<http://ric.uthscsa.edu/mango//mango.html>).

## RESULTS

### Results of the systematic literature review

The systematic literature review identified 2295 potential journal articles. According to the exclusion criteria, 1723 studies were excluded based on their titles and abstracts. Of the remaining 572 studies, 504 articles were then excluded based on the above-mentioned criteria. To accurately determine the effects of different procedures on the results, we did not include foci from contrasts that combined different procedures (e.g., contrasts that combined "natural familiarity" and "familiarity" as opposed to recollection). Finally, 69 studies fulfilling all criteria were included in the meta-analyses as synthesised in **Fig. 1**.

The 69 included studies were published in English and specifically tested familiarity, and each study was conducted with healthy subjects. These experiments grouped 996 participants and provided 771 foci. In 5 of these experiments, the data were extracted from adult control samples from patient comparative studies (schizophrenia = 2, neurodegenerative disease = 2 and autism = 1). Fifty-five studies used "paradigms with specific familiar stimuli" [(SF) > (UF)], 9 used paradigms with "encoded stimuli" and a qualitative assessment [(EF) > (UF)] and 5 used paradigms with "encoded stimuli" and "confidence level evaluations" [(EF) corr.]. The details of the 69 included studies are summarised in the **Table 1**.



**Figure 1:** Flow diagram of the different phases of the study.



**Table 1 :** Details for the 69 included studies summarized.

Author	Year	n	Paradigm	Stimulus	Contrasts	Foci	Référentiel	Imaging
Pereira CS	2011	14	Specific familiarity	music	SF-UF	16	MNI	fMRI
Milton F	2011	15	Encoded familiarity	scenes	EF corr.	6	Talairach	fMRI
Donix M	2011	12	Specific familiarity	scenes and faces	SF-UF	7	MNI	fMRI
Arsalidou M	2010	10	Specific familiarity	faces	SF-UF	9	talairach	fMRI
Cohn M	2009	13	Encoded familiarity	words	EF corr.	15	MNI	fMRI
Dörfel D	2009	30	Encoded familiarity	words	EF-UF	4	MNI	fMRI
Cross ES	2009	16	Specific familiarity	dances	SF-UF	8	MNI	fMRI
Peretz I	2009	9	Specific familiarity	music	SF-UF	6	MNI	fMRI
Sugiura M	2011	24	Specific familiarity	faces	SF-UF	55	MNI	fMRI
Leaver AM	2009	9	Specific familiarity	Music	SF-UF	2	talairach	fMRI
Platek SM	2009	12	Specific familiarity	faces	SF-UF	5	MNI	fMRI
Holeckova I	2008	10	Specific familiarity	voices	SF-UF	1	MNI	PET
Schon K	2008	17	Encoded familiarity	words	EF-UF	5	MNI	fMRI
Sugiura M	2009	25	Specific familiarity	names	SF-UF	54	MNI	fMRI
Birkett PB	2007	11	Specific familiarity	voices	SF-UF	1	talairach	fMRI
Epstein RA	2007	14	Specific familiarity	scenes	SF-UF	5	MNI	fMRI

<b>Devue C</b>	2007	20	Specific familiarity	faces and bodies	SF-UF	6	MNI	fMRI
<b>Satoh M</b>	2006	10	Specific familiarit	music	SF-UF	16	talairach	PET
<b>Schaefer M</b>	2006	13	Specific familiarity	symbols	SF-UF	1	MNI	fMRI
<b>Sugiura M</b>	2006	24	Specific familiarity	words	SF-UF	13	talairach	fMRI
<b>Kim JS</b>	2006	12	Specific familiarity	faces	SF-UF	19	MNI	fMRI
<b>Elfgrén C</b>	2006	15	Specific familiarity	faces	SF-UF	25	talairach	fMRI
<b>Fenker DB</b>	2005	14	Encoded familiarity	faces and words	EF-UF	2	MNI	fMRI
<b>Yonelinas AP</b>	2005	16	Encoded familiarity	words	EF corr.	11	MNI	fMRI
<b>Pourtois G</b>	2005	13	Specific familiarity	faces	SF-UF	4	MNI	fMRI
<b>Plailly J</b>	2005	14	Specific familiarity	odors	SF-UF	10	MNI	fMRI
<b>Leibenluft E</b>	2004	10	Specific familiarity	faces	SF-UF	36	talairach	fMRI
<b>Gobbini MI</b>	2004	10	Specific familiarity	faces	SF-UF	34	talairach	fMRI
<b>Kriegstein KV</b>	2004	9	Specific familiarity	voices	SF-UF	9	talairach	fMRI
<b>Small DM</b>	2004	11	Specific familiarity	odors	SF-UF	5	MNI	fMRI
<b>Platel H</b>	2003	9	Specific familiarity	music	SF-UF	5	talairach	fMRI
<b>Henson RN</b>	2003	18	Specific familiarity	faces	SF-UF	8	talairach	fMRI
<b>Nakamura K</b>	2001	9	Specific familiarity	voices	SF-UF	7	talairach	PET
<b>Shah NJ</b>	2001	10	Specific familiarity	faces and	SF-UF	2	talairach	fMRI

				voices					
<b>Royet JP</b>	2001	12	Specific familiarity	odors	SF-UF	3	MNI	PET	
<b>Leveroni CL</b>	2000	11	Specific familiarity	faces	SF-UF	13	talairach	fMRI	
<b>Halpern AR</b>	1999	8	Specific familiarity	music	SF-UF	16	talairach	PET	
<b>Henson RN</b>	1999	12	Encoded familiarity	words	EF-UF	7	talairach	fMRI	
<b>Gorno-Tempini ML</b>	1998	6	Specific familiarity	faces and names	SF-UF	6	MNI	PET	
<b>Platel H</b>	1997	6	Specific familiarity	music	SF-UF	6	talairach	PET	
<b>Von Kriegstein K</b>	2005	9	Specific familiarity	voices	SF-UF	14	talairach	fMRI	
<b>Sugiura M</b>	2005	25	Specific familiarity	scenes	SF-UF	7	talairach	fMRI	
<b>Liew SL</b>	2011	18	Specific familiarity	actions	SF-UF	13	MNI	fMRI	
<b>Taylor MJ</b>	2009	10	Specific familiarity	faces	SF-UF	17	talairach	fMRI	
<b>Suchan B</b>	2008	12	Encoded familiarity	objects	EF-UF	2	MNI	fMRI	
<b>Nan Y</b>	2008	18	Specific familiarity	music	SF-UF	10	talairach	fMRI	
<b>Montaldi D</b>	2006	13	Encoded familiarity	pictures	EF corr.	13	MNI	fMRI	
<b>Platek SM</b>	2006	12	Specific familiarity	faces	SF-UF	7	talairach	fMRI	
<b>Savic I</b>	2004	14	Specific familiarity	odors	SF-UF	3	talairach	PET	
<b>Henson R</b>	2000	6	Specific familiarity	faces	SF-UF	1	talairach	fMRI	
<b>Jurjanz L</b>	2011	12	Specific familiarity	faces and scenes	SF-UF	9	MNI	fMRI	

<b>Seidenberg M</b>	2009	23	Specific familiarity	pictures	SF-UF	11	MNI	fMRI
<b>Pierce K</b>	2004	10	Specific familiarity	faces	SF-UF	9	talairach	fMRI
<b>Zhang ZJ</b>	2008	26	Specific familiarity	voices	SF-UF	2	talairach	fMRI
<b>Ragland JD</b>	2006	13	Encoded familiarity	words	EF-UF	9	talairach	fMRI
<b>Elman JA</b>	2012	19	Specific familiarity	building	SF-UF	36	MNI	fMRI
<b>Angel L</b>	2012	40	Encoded familiarity	objects	EF-UF	19	MNI	fMRI
<b>Kafkas A</b>	2012	15	Encoded familiarity	objects	EF-UF	4	MNI	fMRI
<b>Donix M</b>	2012	12	Specific familiarity	faces and scenes	SF-UF	11	MNI	fMRI
<b>Sun D</b>	2013	14	Specific familiarity	faces	SF-UF	5	talairach	fMRI
<b>Bobes MA</b>	2013	10	Specific familiarity	faces	SF-UF	26	MNI	fMRI
<b>Sharon H</b>	2013	13	Specific familiarity	faces	SF-UF	18	talairach	fMRI
<b>Johnson JD</b>	2013	16	Encoded familiarity	words and scenes	EF corr.	6	MNI	fMRI
<b>Lee TM</b>	2013	13	Specific familiarity	faces	SF-UF	1	MNI	fMRI
<b>Liu J</b>	2013	10	Specific familiarity	faces	SF-UF	17	talairach	fMRI
<b>Bohrn IC</b>	2013	26	Specific familiarity	proverbs	SF-UF	9	talairach	fMRI
<b>Von Der Heide</b>	2013	15	Specific familiarity	faces	SF-UF	11	talairach	fMRI
<b>Taylor JR</b>	2013	22	Encoded familiarity	words	EF-UF	5	MNI	fMRI
<b>Bartels A</b>	2000	17	Specific familiarity	faces	SF-UF	13	talairach	fMRI

<b>TOTAL</b>	-	996	Specific fam. = 55	SF-UF = 55	771
			Encoded familiarity =	EF-UF = 9	
			14	EF corr. = 5	

*(n= number of subjects included in the analysis, SF = specific familiar, EF = encoded familiar, UF = unfamiliar, corr. = correlation with the feeling of familiarity).*

## **Results of the analyses (Tab 2, Fig 2)**

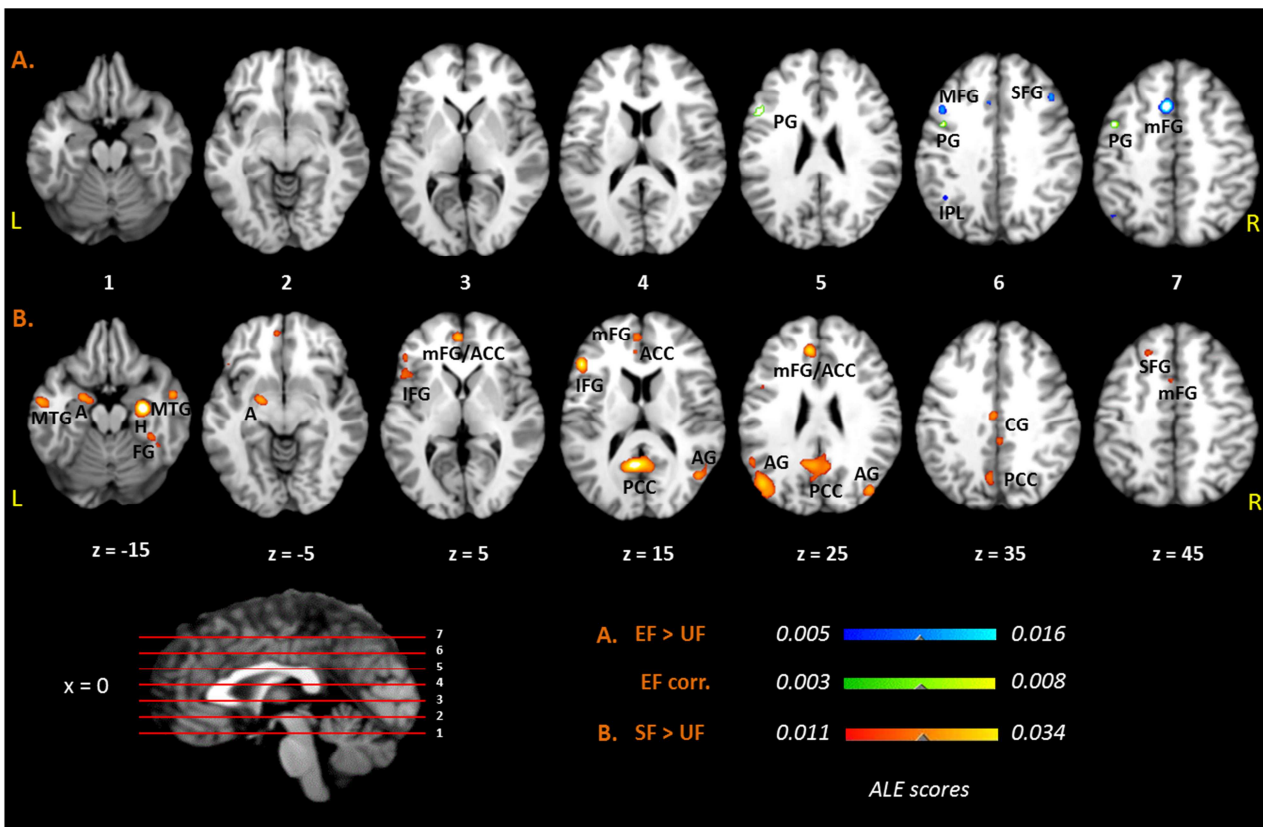
The [(EF) > (UF)] analysis revealed selective activations in the prefrontal cortex (PFC) and in the PC. Selective analyses of the studies that reported [(EF) corr.] revealed activation in the left precentral gyrus. The contrast [(SF) > (UF)] revealed significant activations in the PFC and the PC, as well as in the limbic system, the fusiform gyrus, the temporal gyrus and the occipital gyrus.

**Table 2** Significant activation likelihood estimates for the contrasts encoded familiar > unfamiliar [(EF) > (UF)], the correlation analyses of BOLD intensity and confidence ratings for the feeling of familiarity [(EF) corr.] and specific familiar > unfamiliar [(SF) > (UF)] with cluster-sizes > 200 mm<sup>3</sup>.

Regions	Lat.	BA	Coordinates in Talairach space			Vol.	ALE scores
			x	y	z		
<b>Activations for the contrast (EF) &gt; (UF)</b>							
<b>PreFrontal Cortex</b>							
Superior Frontal Gyrus.	R	6	11.66	6.99	64.64	240	0.0138
Medial Frontal Gyrus.	L	8	-5.81	18.3	43.14	760	0.0209
Middle Frontal Gyrus.	L	9	-41.96	15.27	37.68	384	0.0137
<b>Temporo-parietal region</b>							
Inferior Parietal Lobule.	L	40	-41.32	-55.19	40.14	608	0.0147
<b>Activations for the contrast [(EF) corr.]</b>							
Precentral Gyrus.	L	9	-41.37	5.22	40.51	312	0.0100
<b>Activations for the contrast (SF) &gt; (UF)</b>							
<b>PreFrontal Cortex</b>							
Superior Frontal Gyrus.	L	8	-19.27	28.96	44.15	216	0.0198
Medial Frontal Gyrus.	L	10	-4.03	49.54	5.22	1496	0.0290
	L	9	-6.86	37.62	26.3	1088	0.0326
Inferior Frontal Gyrus.	L	46	-47.65	24.28	9.91	1952	0.0381
<b>Temporo-parietal region</b>							
Supramarginal Gyrus.	L	40	-54.02	-51.85	25.65	224	0.0224
Angular Gyrus.	L	39	-44.34	-68.62	24.12	2976	0.0305
	R	39	47	-62.51	16.07	648	0.0278
<b>Limbic system</b>							
Amygdala	L	-	-19.84	-5.37	-12.46	1784	0.0293
Hippocampus	R	-	27.62	-14.45	-15.88	1544	0.0458
Posterior Cingulate Gyrus.	L	23	-2.24	-56.06	20.16	7160	0.0399
	R	31	1.7	-33.97	36.42	288	0.0217
Anterior Cingulate Gyrus.	L	24	-2.96	-14.9	34.58	320	0.0246
Insula	R	13	28.66	5.16	-10.23	224	0.0226
<b>Other regions</b>							
Fusiform Gyrus.	R	37	36.23	-39.71	-14.14	344	0.0221

Middle Temporal Gyrus.	L	21	-54.31	-9.93	-13	1008	0.0291
.	R	21	52.8	-2.95	-15.73	648	0.0258
Superior Occipital Gyrus.	R	19	40.18	-74.24	25.77	576	0.0270

threshold fixed at  $q < 0.01$ , FDR-corrected. *Lat.* = laterality, *BA* = Brodmann area, *Vol.* = volume in  $mm^3$ .



**Figure 2:** Activation likelihood estimates for the contrasts [(EF) > (UF)], [(EF) corr.] (A), and [(SF) > (UF)] (B) (threshold fixed at  $q < 0.01$ , FDR-corrected, with a cluster-size  $> 200 mm^3$ ). Representative slices in the axial plane. *L* = left, *R* = right, *PG* = precentral gyrus, *MFG* = middle frontal gyrus, *SFG* = superior frontal gyrus, *mFG* = medial frontal gyrus, *IPL* = inferior parietal lobule, *MTG* = middle temporal gyrus, *PCC* = posterior cingulate cortex, *A* = amygdala, *HC* = hippocampus, *FG* = fusiform gyrus, *CG* = cingulate gyrus, *mPFC* = medial prefrontal cortex, *IFG* = inferior frontal gyrus, *AG* = angular gyrus.



## Smaller minimum cluster size analyses

Numerous studies that have focused on the MTL have found PRC activations related to familiarity. To ensure that the use of a minimum cluster size of 200 mm<sup>3</sup> did not result in the underestimation of smaller structures, such as the PRC, the previously described analyses were performed with a minimum cluster size of 100 mm<sup>3</sup>. Activations were observed in the MTL in the same regions as those highlighted by the analyses with a larger minimum cluster size (HC and amygdala); however, the results did not reveal greater activation of small MTL structures; specifically, no PRC activations were observed (cf. **Tab. 3**).

**Table 3:** Significant MTL activation likelihood estimates for the contrasts [(EF) > (UF)], [(EF) corr.] and [(SF) > (UF)] with cluster-sizes > 100 mm<sup>3</sup>.

Regions	Lat.	BA	Coordinates in Talairach space			Vol.	ALE scores
			x	y	z		
<b>MTL activations for the contrast (EF) &gt; (UF) with cluster-size &gt; 100 mm<sup>3</sup></b>							
-							
<b>MTL activations for the contrast [(EF) corr.] with cluster-size &gt; 100 mm<sup>3</sup></b>							
-							
<b>MTL activations for the contrast (SF) &gt; (UF) with cluster-size &gt; 100 mm<sup>3</sup></b>							
Amygdala	L	-	-19.84	-5.37	-12.46	1784	0.0293
Hippocampus	R	-	27.62	-14.45	-15.88	1544	0.0458

threshold fixed at  $q < 0.01$ , FDR-corrected. *Lat.* = laterality, *BA* = Brodmann area, *Vol.* = volume in mm<sup>3</sup>.

## DISCUSSION

In the present study, we aimed to clarify the brain regions that support familiarity processing. We proposed that the discrepancies in the available imaging findings were related to the heterogeneity of the experimental procedures used in previous studies to

assess familiarity. To test this hypothesis, separate coordinate-based meta-analyses of functional imaging data were conducted for different familiarity paradigms.

### **Common activations for paradigms with and without encoding using a qualitative assessment [(EF) > (UF)] and [(SF) > (UF)]**

The analyses revealed common activations for both paradigms with and without encoding phases in (1) the PFC (lateral, medial and superior) and (2) the PC (BA 39/40). Although most researchers restricted their analyses to the MTL, others have reported PFC involvement in familiarity (e.g., Aly, Yonelinas, Kishiyama, & Knight, 2011; Henson, Rugg, Shallice, Josephs, & Dolan, 1999). Familiarity processing can be considered as a signal-detection/retrieval process that necessitates stages of memory assessment and decision (Yonelinas et al., 2010; Yonelinas, 2001). These two processes are known to involve the PFC (Aly et al., 2011; Henson et al., 1999; Kafkas & Montaldi, 2012; Ragland et al., 2012; Rugg, Fletcher, Frith, Frackowiak, & Dolan, 1996). In the current study, the left IPFC was predominantly found to be activated during familiarity processing. Previously, this region has been shown activated during context memory retrieval tasks and has been postulated to be implicated in cognitive control processes that guide access to relevant information from semantic memory (Badre & Wagner, 2007). Nevertheless, some authors have shown that patients with left PFC lesions display context memory deficits, but not impaired recollective processing, measured by the R/K procedure (Duarte, Ranganath, & Knight, 2005). This has led to suggest that when the level of control, or effort, needed to perform a memory task increases, additional left PFC-mediated processes may be required (Skinner & Fernandes, 2007). Thus, IPFC activation would reflect that processing of stimuli that are identified as familiar may engage a more exhaustive search for details, which suggests more detailed processing of familiar stimuli (Wheeler & Buckner, 2004). In contrast, it has been suggested that the mPFC may belong to a system (in association with amygdala and ACC) that exerts emotion-driven influences on action selection (Ernst & Paulus, 2005; Müller, Cieslik, Laird, Fox, & Eickhoff, 2013; Ridderinkhof, van den Wildenberg, Segalowitz, & Carter, 2004). Thus, both in the paradigms with and without encoding, activations within the IPFC (i.e., the inferior frontal gyrus) may be associated with the cognitive assessment of familiarity,

whereas those within the medial PFC (mPFC) may reflect affective appraisal (Ernst & Paulus, 2005; Martínez-Selva, Sánchez-Navarro, Bechara, & Román, 2006; Ridderinkhof et al., 2004).

In the PC, the inferior parietal lobule (BA 39/40) was also found to be activated in our analyses of both specific familiarity and familiarity from encoding paradigms. Numerous functional neuroimaging studies have revealed that recollection and familiarity not only depend on the MTL and the PFC activities, but are consistently associated with activity in the lateral posterior PC, including the intraparietal sulcus (in the dorsal PC) and the inferior parietal lobule (in the ventral PC) (Hutchinson, Uncapher, & Wagner, 2009; Skinner & Fernandes, 2007; Vilberg & Rugg, 2008). Based on the results of these studies, different models have been proposed to account for the role of PC in attention and memory, suggesting a dorsal/ventral dissociation (Cabeza, Ciaramelli, Olson, & Moscovitch, et al., 2008; Frithsen & Miller, 2014). According to these models, dorsal parietal areas are involved in the top-down allocation of attention, while ventral parietal areas mediate bottom-up attention to retrieved contents (Spaniol et al., 2009). A dorsal/ventral dissociation has also been evidenced in memory retrieval, although the parietal regions implicated were revealed to be distinct from those associated with the attention process (Hutchinson et al., 2009; Nelson, McDermott, Wig, Schlaggar, & Petersen, 2013). Thus, dorsal PC has been proposed to contribute to familiarity-based judgements while regions in the ventral PC have been proposed to support the representation of recollected information (Ciaramelli, Grady, & Moscovitch, 2008; Vilberg & Rugg, 2008). Nevertheless, different studies showed that ventral PC activity could be associated with familiarity, as found in our study. This familiarity-related activity was notably observed when the R/K paradigm was used (Frithsen & Miller, 2014). In another study, activations in the ventral PC regions were observed when the studied items were correctly identified as well as when new, unstudied items were mistakenly judged to be old (Wheeler & Buckner, 2003). Ventral PC activity was therefore proposed to be sensitive to the subjects' perception or decision that items had been previously experienced (Ciaramelli, Grady, & Moscovitch, 2008). Furthermore, a recent study showed that within the ventral PC, the angular gyrus and the temporo-parietal junction differed substantially in their response characteristics, suggesting that the ventral PC cannot be considered to be a single functional unit (Hutchinson, Uncapher, & Wagner, 2009;

Hutchinson et al., 2014). Thus, the temporo-parietal junction and the supra-marginal gyrus belong to the network involved in attention reorientation, while the angular gyrus is included in the “default network” which is implicated in internally focused tasks (Hutchinson et al., 2014). The supra-marginal gyrus/ temporo-parietal junction region has been found to be activated in our analyses of both specific familiarity and familiarity associated with encoding paradigms. On the contrary, the angular gyrus is only activated by specific familiarity contrasts, which corroborates its role in the tasks that are related to personal experiences. Our results confirmed the role of the ventral parietal areas in familiarity processing, and the involvement of the angular gyrus in self-referential tasks. Nevertheless, further exploration may shed light on the relative contributions of parietal subregions to familiarity.

The assumption of a co-activation of the frontal and parietal areas in familiarity appears consistent with the results from previous event-related potentials studies that have shown that responses recorded in the parietal and frontal locations are sensitive to familiarity (Gobbini & Haxby, 2007). While we expected that specific familiarity would mainly be supported by structures involved in emotional processing, cognitive and attentional processes appear also to be necessary in the specific familiarity processing. As a whole, we posit that PC activation in familiarity processing may reflect the integration of information and the orientation of attention to information that is specifically relevant to a given stimulus; PFC activation may reflect the affective appraisal and decision-making processes required to consider a stimulus as familiar.

### **Activations related to specific familiarity**

While prefrontal and parietal regions are involved in the processing of familiar stimuli regardless of the paradigm (i.e., with or without an encoding phase), in paradigms that involve specific familiarity [(SF) > (UF)], activations were also observed in the limbic system (LS), which encompasses the amygdala, the HC, the cingulate cortex (ACC and PCC) and insula, the sensory cortices (temporal gyrus and occipital gyrus) and the fusiform gyrus.

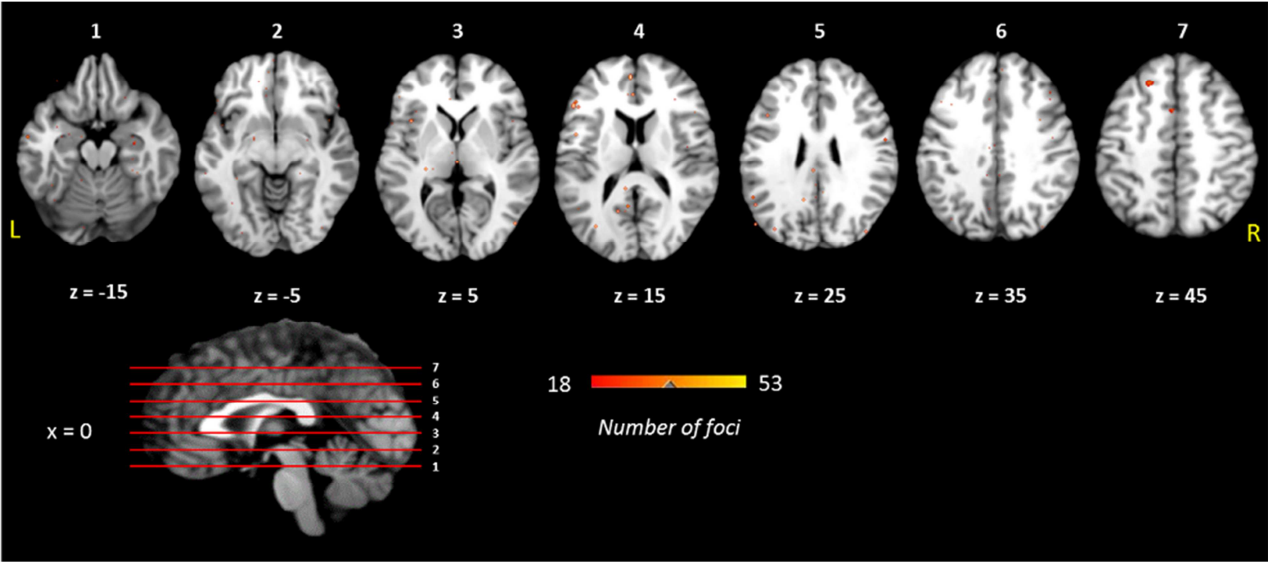
LS is known to be involved in the integration of emotional states with cognition and behaviour, consolidating memories and forming emotions (Catani, Dell'acqua, & Thiebaut de Schotten, 2013). Because specific familiarity refers to the stimuli for which the participants have personal experience and that are associated with self-related emotional responses (Maddock et al., 2001; Qin et al., 2012), it appears obvious that familiarity with standardised stimuli that are encoded in laboratory settings does not constitute the same process that is involved in the complex and emotionally salient familiarity related to specific familiar stimuli. More specifically, the amygdala appears to have roles in emotional experience and in affective processing (Sabatinelli et al., 2011; White et al., 2008), and the insula has been demonstrated to be involved in the processing of subjective feelings (Singer, Critchley, & Preuschoff, 2009) and to play a prominent role in the detection of salient stimuli (Menon & Uddin, 2010). Within the LS, the amygdala and the insula both appear to support the emotional response that is experienced when perceiving specific familiar stimuli (Gobbini & Haxby, 2006).

Furthermore, activations were also observed in the anterior and posterior cingulate cortices. The cingulate cortices were shown to ensure the regulation of information flow between the limbic and prefrontal regions (Walton & Mars, 2007). The ACC has been described as the centre of the brain's self-regulatory system, integrating inputs from diverse sources to regulate responses and guide behaviour (Bush, Luu, & Posner, 2000; Kelly et al., 2009). In our analysis, ACC activations were found in the rostral portions, which have been reported to be implicated in evaluative functions, including processing of conflict, response to errors, reasoning and decision making and in social cognitive functions, such as mentalising and self-reflection (Ernst & Paulus, 2005; Fleck, Daselaar, Dobbins, & Cabeza, 2006; Frith, 2002; Kelly et al., 2009). Moreover, the PCC has been particularly highlighted by Qin et al. (Qin et al., 2012) in a study that sought to differentiate specific familiarity and self-related processing. In agreement with previous reports (Cloutier, Kelley, & Heatherton, 2011; Gobbini & Haxby, 2006; Jurjanz et al., 2011; Maddock et al., 2003; Qin et al., 2012), the PCC appeared to be a key structure for specific familiarity in the present study.

The HC and PHC were also found to be activated by specific familiarity. While the HC and PHC are known to support recollection, their role in familiarity remains unclear (Daselaar et al., 2006; Song, Jensen, & Squire, 2011; Squire et al., 2007; Wixted & Squire, 2011). Several authors have suggested that these structures are selectively involved in recollection and are insensitive to familiarity (e.g., Diana et al., 2007; Eichenbaum et al., 2007; Montaldi & Mayes, 2010; Ranganath & Ritchey, 2012; Yonelinas et al., 2005). However, the type of stimulus used in specific familiarity-related paradigms can be a strong source of variability. For example, when studies use famous faces, the images are often “iconic” pictures of celebrities (e.g., Che Guevara or Marilyn Monroe) (Ramon, Caharel, & Rossion, 2011) that are likely to promote both familiarity and recollection processes. Therefore, the hypothesis of recollection-related activations during specific familiarity processing cannot be fully excluded. Nevertheless, if HC activation was only due to recollection, this could be observed in paradigms both with and without encoding. The HC activation limited to specific familiarity suggests a link with emotional content of familiar stimuli. This hypothesis is notably supported by the observation that memory performances are better for emotional events, when compared with neutral events (Bennion, Ford, Murray, & Kensinger, 2013; Buchanan, 2007). More accurately, amygdala activation has been shown to prioritise memories (Bennion et al., 2013) and this improvement in memory depends on interactions between the amygdala and the HC (Buchanan, 2007; Phelps, 2004).

Finally, activations were observed in the sensory cortices (temporal gyrus and occipital gyrus) and notably in the fusiform gyrus. The involvement of the fusiform gyrus in face perception has been demonstrated for many years (Kanwisher, McDermott, & Chun, 1997; Haxby, Hoffman, & Gobbini, 2002; Fairhall & Ishai, 2007). Nevertheless, Tarr & Gauthier (2000) collected evidence that the fusiform gyrus is associated with the processing of objects for which observers are experts. In order to determine whether the activation of the fusiform gyrus in our analysis is related to the processing of face stimuli, we conducted a new analysis in which only studies that used face stimuli were included (results in **Supplementary file 1**). This “face stimuli” analysis did not reveal activation in the fusiform gyrus. This result implies that fusiform gyrus activation in our specific familiarity analysis is not due to the overrepresentation of experiments that used face stimuli. Greater activation

of the sensory cortices and the fusiform gyrus may reflect a stronger perceptive processing of specific familiar stimuli, compared with unfamiliar stimuli (Ramon et al., 2011). The amygdala has been described to have a role in enhancing the perception of emotionally arousing stimuli (Maddock et al., 2003). Given its connection with the sensory cortices (Pourtois, Schettino, & Vuilleumier, 2013; Richter-Levin & Akirav, 2000), the amygdala may promote activations related to familiarity in the visual (occipital gyrus) and auditory (temporal gyrus) cortices (the majority of the studies included in this meta-analysis used visual or auditory stimuli), which accounts for the preferential perceptive processing of familiar stimuli (Skinner & Fernandes, 2007). Therefore, specific familiarity appears to be a result of a spatially distributed process that involves areas participating in cognitive, emotional and sensory functions.



**Supplementary file 1:** Significant activation likelihood estimates for the contrast specific familiar > unfamiliar [(SF) > (UF)] for face stimuli.

## **Absence of PRC activation**

In contrast with a few previous neuroimaging studies, the PRC was not found to be activated in familiarity processing in the current meta-analysis. Although caution is required when interpreting negative findings, the absence of PRC activation could be explained by several factors. First, a confused nomenclature has burdened the PRC, and its location is often confounded with that of its neighbours (Augustinack et al., 2013). Augustinack et al. (2013) recently performed a probabilistic mapping based on high resolution ex-vivo imaging to predict the location of the PRC in the human brain and concluded that the term “perirhinal cortex” should only be used to refer to the Brodmann's area 35. Second, PRC activations have primarily been observed in studies that have focused on the MTL or directly observed in analyses that were based on region of interest strategies, i.e., studies that did not report whole-brain analyses and were thus excluded from our analyses. Reiteration of the meta-analysis by applying a smaller minimum cluster size (i.e., with a minimum cluster size of 100 mm<sup>3</sup>) did not result in the detection of PRC activation. Finally, many of the studies that have highlighted the involvement of the PRC in familiarity have found that PRC activation increases with the decreasing confidence (Eichenbaum et al., 2007; Montaldi et al., 2006; Skinner & Fernandes, 2007). The purpose of the present meta-analysis was to precisely determine which neural networks are recruited by familiarity processing, and to this end, we only considered brain structures that were activated by familiar stimuli processing. In contrast, familiarity-associated PRC deactivation suggests that the PRC may play a role in the detection of novel objects (Augustinack et al., 2013; Brown & Aggleton, 2001). Further analyses regarding deactivation are required to clarify this point and determine the exact role of PRC in familiarity.

## **Differences in the concept of familiarity lead to differences in the cerebral networks that are recruited**

On one hand, familiarity based on encoded stimuli, appears as a cognitive process which involves PFC and parietal activations. On the other hand, specific familiarity appears to result from a complex interplay between cognitive, emotional and sensory functions that



are supported by different sub-networks. In the case of specific familiarity, different models based on patient behavioural data have been proposed for recognition of faces and people (Bruce & Young, 1986; Burton, Bruce, & Johnston, 1990). To reconcile these models, it has been hypothesised that familiarity may be a complex system based on: (1) an objective component linked to the number of times the subject has been exposed to the stimulus, (2) a subjective component formed by the personally relevant and emotional experiences, and (3) a control component (Gainotti, 2007). Paradigms that are based on specific familiar stimuli account for these three components: PFC and parietal activations would reflect the objective and control components, and activations of the limbic structures would reflect the emotional processing that is particular to specific familiarity; the interaction between information from the limbic and the prefrontal regions would be ensured by the cingulated cortices (Ridderinkhof et al., 2004; Walton & Mars, 2007); and the activation between the amygdala and the sensory cortices would account for the preferential perceptive processing of familiar stimuli.

In contrast, because stimuli that are employed in encoding paradigms have not been personally experienced, these methods would only test familiarity in its objective and control components. Accordingly, the emotional component would not be integrated in the feeling of familiarity and would be considered as dissociated from familiarity per se. Some authors consider that emotional response to a familiar face should be dissociated from recognition of the familiar visual appearance (e.g., (Gobbini & Haxby, 2006). Thus, encoded familiarity would be based on activations of PFC and PC, which have been assumed to be involved in the convergence of information to generate an integrated processing and in cognitive control and decision-making. Paradigms that highlight cognitive processes related to familiarity are based on discrimination between familiarity and recollection. Nevertheless, these paradigms present some limitations, precisely a difficulty in accurately distinguishing between these two processes (Diana, Yonelinas, & Ranganath, 2008; Migo et al., 2012; Montaldi & Mayes, 2010; Vilberg & Rugg, 2008; Wais, 2008). For example, R/K paradigms, which are some of the most commonly used paradigms to assess familiarity in the cognitive neuroscience literature, are based on subjective responses, and it has been shown using post-hoc tests that the “Know” responses are regularly associated with source recollection

(Wais, 2008). In source memory retrieval paradigms, source or context recognition are known to be supported by familiarity when the item and its context are unitised during encoding, which occurs when the contextual information is encoded as a feature of the item (e.g., the item and its colour (Diana et al., 2007; Elfman, Parks, & Yonelinas, 2008; Parks, Murray, Elfman, & Yonelinas, 2011)). Another issue is that participants may fail to retrieve the source memory questions, but may be able to retrieve task-irrelevant source information about the study episode (Kafkas & Migo, 2009; Song et al., 2011). Furthermore, it has been suggested that the processing of a studied stimulus could elicit a weak activation of the associated context, even when recollection fails, leading some authors to define a "contextual familiarity" (Addante, Ranganath, & Yonelinas, 2012). This context familiarity would contribute to the difficulty of accurately distinguishing between familiarity and recollection. It would have been particularly suitable to distinctly analyse R/K paradigms and source memory retrieval paradigms in order to test whether brain activations remain consistent within procedures with encoding, as shown in a recent study (Spaniol et al.; 2009). Unfortunately, the number of studies was not sufficient for such an analysis. Although we could not confirm the result of Frithsen findings with our meta-analysis, our data agree with the conclusion that the neural correlates of familiarity depend on how it is operationalized (Frithsen & Miller, 2014).

It should be noted that several brain regions (i.e., the inferior parietal lobule, the MTL, the mPFC and the Pr/PCC region) that were identified in a previous meta-analysis focused on semantic processing (Binder, Desai, Graves, & Conant, 2009) were found to be activated during familiarity processing in our meta-analysis of specific familiarity. Various authors have suggested that familiarity can be compared to semantic information, whereas recollection refers to episodic information (Skinner & Fernandes, 2007; Yonelinas, 2002). However, this idea has been challenged (Waidergoren, Segalowicz, & Gilboa, 2012), and several reports suggest that familiarity processing cannot be reduced to the retrieval of semantic information. First, a recent study found that semantic information was associated with specific familiarity but that this association cannot be easily generated through large numbers of laboratory-based perceptual exposures (Qin, Koutstaal, & Engel, 2014). Accordingly, the close link between semantic knowledge retrieval and familiarity experience

concerns specific familiarity alone. Second, the regions that were specifically found activated in familiarity, particularly in the LS and sensory cortices, are not associated with semantic processes. Thus, although familiarity is a process that is closely associated with semantic retrieval, and in some cases automatically activates a large amount of semantic information (Rossion, Schiltz, Robaye, Pirenne, & Crommelinck, 2001), these are two different processes. It is notably possible that familiarity may occur without semantic information retrieval when a stimulus is perceived as having been encountered already; however, it is not possible to retrieve the associated information, neither the semantic information (i.e., timeless details such as the name of the person or the place) nor the episodic information (i.e., details linked to the previous exposures, such as where or when the first encounter occurred).

Finally, paradigms that report the correlations between BOLD intensities and confidence ratings are relevant for detecting the brain regions whose activations are correlated with the intensity of the feeling of familiarity. Considering that familiarity reflects the assessment of quantitative memory strength (Yonelinas et al., 2010; Yonelinas, 2001), familiarity may linearly increase as a function of perceived oldness. Although these paradigms are statistically less powerful than comparative methods, they should be useful for accurately discriminating familiarity from recollection (Daselaar et al., 2006; Ranganath et al., 2004; Yonelinas et al., 2005). Our meta-analysis highlighted that the region identified as significantly activated by these paradigms is the precentral gyrus in the IPFC. This suggests that a cognitive operation involved in the decision-making contributes to the confidence level in the feeling of familiarity. Nevertheless, the limited number of studies included may have led to this unique result. Further studies will be necessary to determine if activations in other regions could be correlated with the intensity of the feeling of familiarity.

The present quantitative review confirmed our hypothesis that the heterogeneity of the experimental procedures used to assess familiarity led to discrepancies in the results of brain imaging studies. Although we acknowledge that the number of studies included for the [(EF) > (UF)] and [(EF) corr.] contrasts was smaller than that for the [(SF) > (UF)] contrast, it appears obvious that familiarity with standardised stimuli that are encoded in laboratory settings does not constitute the same process that is involved in the complex and

emotionally salient familiarity induced by specific familiar stimuli (Trinkler, King, Doeller, Rugg, & Burgess, 2009). The resulting heterogeneity between the procedures is possibly due to differences in opinion regarding the concept of familiarity, and we join the idea that a more consensual approach to familiarity appears to be essential in determining the neural correlates of familiarity (Maddock et al., 2001).

## CONCLUSION

Currently, the known divergences in the findings of brain imaging studies that have investigated familiarity reflect the lack of a reliable assessment of this construct (Kafkas & Migo, 2009). Based on an ALE meta-analysis of 68 published functional studies that grouped 979 participants, we were able to unravel these apparently conflicting results. A long-range brain network was identified for specific familiarity, including the LS, the PFC, and the parietal and associative sensory regions. Thus, specific familiarity can be considered a meta-process that results from the integration of different processes that could be associated with the different components that have been identified to support familiarity. However, in paradigms with encoding, only prefrontal and parietal activations were observed, suggesting that when considering familiarity from the dual-process theory, emotional response is dissociated from familiarity. Crucially, this work highlights the influence that procedure selection can have on the final results. We believe that a more consensual approach to familiarity would allow for the functional recruitment of the dedicated structures identified in this meta-analysis.

**Conflict of interest:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Acknowledgments:** Fabien D'Hondt was funded by an FSR incoming post-doc fellowship from the Université Catholique de Louvain, Belgium.

## REFERENCES

- Addante, R. J., Ranganath, C., & Yonelinas, A. P. (2012). Examining ERP correlates of recognition memory: evidence of accurate source recognition without recollection. *NeuroImage*, *62*(1), 439-450. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.04.031
- Aly, M., Yonelinas, A. P., Kishiyama, M. M., & Knight, R. T. (2011). Damage to the lateral prefrontal cortex impairs familiarity but not recollection. *Behavioural Brain Research*, *225*(1), 297-304. doi:10.1016/j.bbr.2011.07.043
- Augustinack, J. C., Huber, K. E., Stevens, A. A., Roy, M., Frosch, M. P., van der Kouwe, A. J. W., Wald, L. L., Van Leemput, K., McKee, A. C., Fischl, B., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2013). Predicting the location of human perirhinal cortex, Brodmann's area 35, from MRI. *NeuroImage*, *64*, 32-42. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.08.071
- Badre, D., & Wagner, A. D. (2007). Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia*, *45*(13), 2883-2901. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.06.015
- Bartra, O., McGuire, J. T., & Kable, J. W. (2013). The valuation system: a coordinate-based meta-analysis of BOLD fMRI experiments examining neural correlates of subjective value. *NeuroImage*, *76*, 412-427. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.02.063
- Bennion, K. A., Ford, J. H., Murray, B. D., & Kensinger, E. A. (2013). Oversimplification in the study of emotional memory. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *19*(9), 953-961. doi:10.1017/S1355617713000945
- Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W., & Conant, L. L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *19*(12), 2767-2796. doi:10.1093/cercor/bhp055
- Bowles, B., Crupi, C., Mirsattari, S. M., Pigott, S. E., Parrent, A. G., Pruessner, J. C., ... Köhler, S. (2007). Impaired familiarity with preserved recollection after anterior temporal-lobe resection that spares the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(41), 16382-16387. doi:10.1073/pnas.0705273104
- Brown, M. W., & Aggleton, J. P. (2001). Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nature Reviews. Neuroscience*, *2*(1), 51-61. doi:10.1038/35049064
- Bruce, V., & Young, A. (1986). Understanding face recognition. *British Journal of Psychology (London, England: 1953)*, *77* ( Pt 3), 305-327.
- Buchanan, T. W. (2007). Retrieval of emotional memories. *Psychological Bulletin*, *133*(5), 761-779. doi:10.1037/0033-2909.133.5.761
- Burton, A. M., Bruce, V., & Johnston, R. A. (1990). Understanding face recognition with an interactive activation model. *British Journal of Psychology (London, England: 1953)*, *81* ( Pt 3), 361-380.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(6), 215-222.
- Cabeza, R., Ciaramelli, E., Olson, I. R., & Moscovitch, M. (2008). The parietal cortex and episodic memory: an attentional account. *Nature Reviews. Neuroscience*, *9*(8), 613-625. doi:10.1038/nrn2459
- Cansino, S., Maquet, P., Dolan, R. J., & Rugg, M. D. (2002). Brain activity underlying encoding and retrieval of source memory. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *12*(10), 1048-1056.
- Catani, M., Dell'acqua, F., & Thiebaut de Schotten, M. (2013). A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(8), 1724-1737. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.07.001
- Ciaramelli, E., Grady, C. L., Moscovitch, M. (2008). Top-down and bottom-up attention to memory: a hypothesis (AtoM) on the role of the posterior parietal cortex in memory retrieval. *Neuropsychologia*, *46*(7), 1828-1851. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.03.022.

- Cloutier, J., Kelley, W. M., & Heatherton, T. F. (2011). The influence of perceptual and knowledge-based familiarity on the neural substrates of face perception. *Social Neuroscience*, *6*(1), 63-75. doi:10.1080/17470911003693622
- Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2006). Triple dissociation in the medial temporal lobes: recollection, familiarity, and novelty. *Journal of Neurophysiology*, *96*(4), 1902-1911. doi:10.1152/jn.01029.2005
- Diana, R. A., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*(9), 379-386. doi:10.1016/j.tics.2007.08.001
- Diana, R. A., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2008). The effects of unitization on familiarity-based source memory: Testing a behavioral prediction derived from neuroimaging data. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *34*(4), 730-740. doi:10.1037/0278-7393.34.4.730
- Duarte, A., Ranganath, C., & Knight, R. T. (2005). Effects of unilateral prefrontal lesions on familiarity, recollection, and source memory. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(36), 8333-8337. doi:10.1523/JNEUROSCI.1392-05.2005
- Eichenbaum, H., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). The Medial Temporal Lobe and Recognition Memory. *Annual Review of Neuroscience*, *30*(1), 123-152. doi:10.1146/annurev.neuro.30.051606.094328
- Eickhoff, S. B., Bzdok, D., Laird, A. R., Kurth, F., & Fox, P. T. (2012). Activation likelihood estimation meta-analysis revisited. *NeuroImage*, *59*(3), 2349-2361. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.09.017
- Eickhoff, S. B., Laird, A. R., Grefkes, C., Wang, L. E., Zilles, K., & Fox, P. T. (2009). Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: a random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. *Human Brain Mapping*, *30*(9), 2907-2926. doi:10.1002/hbm.20718
- Elfman, K. W., Parks, C. M., & Yonelinas, A. P. (2008). Testing a neurocomputational model of recollection, familiarity, and source recognition. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *34*(4), 752-768. doi:10.1037/0278-7393.34.4.752
- Ernst, M., & Paulus, M. P. (2005). Neurobiology of decision making: a selective review from a neurocognitive and clinical perspective. *Biological Psychiatry*, *58*(8), 597-604. doi:10.1016/j.biopsych.2005.06.004
- Fairhall, S. L. & Ishai, A. (2007). Effective connectivity within the distributed cortical network for face perception. *Cerebral Cortex*, *17*(10), 2400-2406.
- Fleck, M. S., Daselaar, S. M., Dobbins, I. G., & Cabeza, R. (2006). Role of prefrontal and anterior cingulate regions in decision-making processes shared by memory and nonmemory tasks. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *16*(11), 1623-1630. doi:10.1093/cercor/bhj097
- Frith, C. (2002). Attention to action and awareness of other minds. *Consciousness and Cognition*, *11*(4), 481-487.
- Frithsen, A., & Miller, M. B. (2014). The posterior parietal cortex: comparing remember/know and source memory tests of recollection and familiarity. *Neuropsychologia*, *61*, 31-44. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2014.06.011
- Gainotti, G. (2007). Face familiarity feelings, the right temporal lobe and the possible underlying neural mechanisms. *Brain Research Reviews*, *56*(1), 214-235. doi:10.1016/j.brainresrev.2007.07.009
- Gobbini, I. M., Leibenluft, E., Santiago, N., & Haxby, J. V. (2004). Social and emotional attachment in the neural representation of faces. *NeuroImage*, *22*(4), 1628-1635. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.049

- Gobbini, M. I., & Haxby, J. V. (2006). Neural response to the visual familiarity of faces. *Brain Research Bulletin*, 71(1-3), 76-82. doi:10.1016/j.brainresbull.2006.08.003
- Gobbini, M. I., & Haxby, J. V. (2007). Neural systems for recognition of familiar faces. *Neuropsychologia*, 45(1), 32-41. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.04.015
- Guillaume, F., Guillem, F., Tiberghien, G., Martin, F., Ganeva, E., Germain, M., ..., Lalonde, P. (2007). Use of the process dissociation procedure to study the contextual effects on face recognition in schizophrenia: familiarity, associative recollection and discriminative recollection. *Psychiatry Research*, 149(1-3), 105-119.
- Hardwick, R. M., Rottschy, C., Miall, R. C., & Eickhoff, S. B. (2013). A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *NeuroImage*, 67, 283-297. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.11.020
- Haxby, J. V., Hoffman, E. A., Gobbini, M. I. (2002). Human neural systems for face recognition and social communication. *Biological Psychiatry*, 51(1), 59-67.
- Henson, R. N. A., Rugg, M. D., Shallice, T., Josephs, O., & Dolan, R. J. (1999). Recollection and Familiarity in Recognition Memory: An Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *The Journal of Neuroscience*, 19(10), 3962-3972.
- Hutchinson, J. B., Uncapher, M. R., Weiner, K. S., Bressler, D. W., Silver, M. A., Preston, A. R., Wagner, A. D. (2014). Functional heterogeneity in posterior parietal cortex across attention and episodic memory retrieval. *Cerebral Cortex*, 24(1), 49-66. doi: 10.1093/cercor/bhs278.
- Hutchinson, J. B., Uncapher, M. R., Wagner, A. D. (2009). Posterior parietal cortex and episodic retrieval: convergent and divergent effects of attention and memory. *Learn Memory*, 16(6), 343-356. doi: 10.1101/lm.919109.
- Johnson, J. D., Suzuki, M., & Rugg, M. D. (2013). Recollection, familiarity, and content-sensitivity in lateral parietal cortex: a high-resolution fMRI study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 219. doi:10.3389/fnhum.2013.00219
- Jurjanz, L., Donix, M., Amanatidis, E. C., Meyer, S., Poettrich, K., Huebner, T., Baeumier, D., Smolka, M. N., Holthoff, V. A. (2011). Visual Personal Familiarity in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *PLoS ONE*, 6(5), e20030. doi:10.1371/journal.pone.0020030
- Kafkas, A., & Migo, E. M. (2009). Familiarity and recollection in the medial temporal lobe. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(8), 2309-2311. doi:10.1523/JNEUROSCI.5874-08.2009
- Kafkas, A., & Montaldi, D. (2012). Familiarity and recollection produce distinct eye movement, pupil and medial temporal lobe responses when memory strength is matched. *Neuropsychologia*, 50(13), 3080-3093. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.08.001
- Kanwisher, N., McDermott, J., Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17(11), 4302-4311.
- Kelly, A. M. C., Di Martino, A., Uddin, L. Q., Shehzad, Z., Gee, D. G., Reiss, P. T., ... Milham, M. P. (2009). Development of anterior cingulate functional connectivity from late childhood to early adulthood. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 19(3), 640-657. doi:10.1093/cercor/bhn117
- Kim, H. (2010). Dissociating the roles of the default-mode, dorsal, and ventral networks in episodic memory retrieval. *NeuroImage*, 50(4), 1648-1657. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.01.051.
- Lancaster, J. L., Tordesillas-Gutiérrez, D., Martínez, M., Salinas, F., Evans, A., Zilles, K., ... Fox, P. T. (2007). Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. *Human Brain Mapping*, 28(11), 1194-1205. doi:10.1002/hbm.20345
- Lefebvre, A.-A., Cellard, C., Tremblay, S., Achim, A., Rouleau, N., Maziade, M., & Roy, M.-A. (2010). Familiarity and recollection processes in patients with recent-onset schizophrenia and their

- unaffected parents. *Psychiatry Research*, 175(1–2), 15-21. doi:10.1016/j.psychres.2009.01.007
- Libby, L. A., Yonelinas, A. P., Ranganath, C., & Ragland, J. D. (2013). Recollection and Familiarity in Schizophrenia: A Quantitative Review. *Biological Psychiatry*, (0). doi:10.1016/j.biopsych.2012.10.027
- Maddock, R. J., Garrett, A. S., & Buonocore, M. (2001). Remembering familiar people: the posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience*, 104(3), 667-676. doi:10.1016/S0306-4522(01)00108-7
- Maddock, R. J., Garrett, A. S., & Buonocore, M. H. (2003). Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task. *Human Brain Mapping*, 18(1), 30-41. doi:10.1002/hbm.10075
- Martínez-Selva, J. M., Sánchez-Navarro, J. P., Bechara, A., & Román, F. (2006). [Brain mechanisms involved in decision-making]. *Revista de neurologia*, 42(7), 411-418.
- Mayes, A., Montaldi, D., & Migo, E. (2007). Associative memory and the medial temporal lobes. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(3), 126-135. doi:10.1016/j.tics.2006.12.003
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure & Function*, 214(5-6), 655-667. doi:10.1007/s00429-010-0262-0
- Migo, E. M., Mayes, A. R., & Montaldi, D. (2012). Measuring recollection and familiarity: Improving the remember/know procedure. *Consciousness and Cognition*, 21(3), 1435-1455. doi:10.1016/j.concog.2012.04.014
- Montaldi, D., & Mayes, A. R. (2010). The role of recollection and familiarity in the functional differentiation of the medial temporal lobes. *Hippocampus*, 20(11), 1291-1314. doi:10.1002/hipo.20853
- Montaldi, D., Spencer, T. J., Roberts, N., & Mayes, A. R. (2006). The neural system that mediates familiarity memory. *Hippocampus*, 16(5), 504-520. doi:10.1002/hipo.20178
- Müller, V. I., Cieslik, E. C., Laird, A. R., Fox, P. T., & Eickhoff, S. B. (2013). Dysregulated left inferior parietal activity in schizophrenia and depression: functional connectivity and characterization. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 268. doi:10.3389/fnhum.2013.00268
- Nelson, S. M., McDermott, K. B., Wig, G. S., Schlaggar, B. L., Petersen, S. E. (2013). The critical roles of localization and physiology for understanding parietal contributions to memory retrieval. *Neuroscientist*, 19(6), 578-591. doi: 10.1177/1073858413492389.
- Parks, C. M., Murray, L. J., Elfman, K., & Yonelinas, A. P. (2011). Variations in recollection: the effects of complexity on source recognition. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 37(4), 861-873. doi:10.1037/a0022798
- Phelps, E. A. (2004). Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 14(2), 198-202. doi:10.1016/j.conb.2004.03.015
- Pourtois, G., Schettino, A., & Vuilleumier, P. (2013). Brain mechanisms for emotional influences on perception and attention: what is magic and what is not. *Biological Psychology*, 92(3), 492-512. doi:10.1016/j.biopsycho.2012.02.007
- Qin, P., Liu, Y., Shi, J., Wang, Y., Duncan, N., Gong, Q., Weng, X., Northoff, G. (2012). Dissociation between anterior and posterior cortical regions during self-specificity and familiarity: a combined fMRI-meta-analytic study. *Human Brain Mapping*, 33(1), 154-164. doi:10.1002/hbm.21201
- Qin, P., & Northoff, G. (2011). How is our self related to midline regions and the default-mode network? *NeuroImage*, 57(3), 1221-1233. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.05.028
- Qin, X. A., Koutstaal, W., & Engel, S. A. (2014). The hard-won benefits of familiarity in visual search: naturally familiar brand logos are found faster. *Attention, Perception & Psychophysics*, 76(4), 914-930. doi:10.3758/s13414-014-0623-5



- Ragland, J. D., Blumenfeld, R. S., Ramsay, I. S., Yonelinas, A., Yoon, J., Solomon, M., ... Ranganath, C. (2012). Neural correlates of relational and item-specific encoding during working and long-term memory in schizophrenia. *NeuroImage*, *59*(2), 1719-1726. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.08.055
- Ramon, M., Caharel, S., & Rossion, B. (2011). The speed of recognition of personally familiar faces. *Perception*, *40*(4), 437-449.
- Ramon, M., Dricot, L., & Rossion, B. (2010). Personally familiar faces are perceived categorically in face-selective regions other than the fusiform face area. *The European Journal of Neuroscience*, *32*(9), 1587-1598. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07405.x
- Ranganath, C., & Ritchey, M. (2012). Two cortical systems for memory-guided behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(10), 713-726. doi:10.1038/nrn3338
- Ranganath, C., Yonelinas, A. P., Cohen, M. X., Dy, C. J., Tom, S. M., & D'Esposito, M. (2004). Dissociable correlates of recollection and familiarity within the medial temporal lobes. *Neuropsychologia*, *42*(1), 2-13. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2003.07.006
- Richter-Levin, G., & Akirav, I. (2000). Amygdala-hippocampus dynamic interaction in relation to memory. *Molecular Neurobiology*, *22*(1-3), 11-20. doi:10.1385/MN:22:1-3:011
- Ridderinkhof, K. R., van den Wildenberg, W. P. M., Segalowitz, S. J., & Carter, C. S. (2004). Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain and Cognition*, *56*(2), 129-140. doi:10.1016/j.bandc.2004.09.016
- Rossion, B., Schiltz, C., Robaye, L., Pirenne, D., & Crommelinck, M. (2001). How does the brain discriminate familiar and unfamiliar faces?: a PET study of face categorical perception. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *13*(7), 1019-1034. doi:10.1162/089892901753165917
- Rugg, M. D., Fletcher, P. C., Frith, C. D., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1996). Differential activation of the prefrontal cortex in successful and unsuccessful memory retrieval. *Brain: A Journal of Neurology*, *119* ( Pt 6), 2073-2083.
- Ryals, A. J., Cleary, A. M., & Seger, C. A. (2013). Recall versus familiarity when recall fails for words and scenes: the differential roles of the hippocampus, perirhinal cortex, and category-specific cortical regions. *Brain Research*, *1492*, 72-91. doi:10.1016/j.brainres.2012.10.068
- Sabatinelli, D., Fortune, E. E., Li, Q., Siddiqui, A., Krafft, C., Oliver, W. T., Beck, S., Jeffries, J. (2011). Emotional perception: meta-analyses of face and natural scene processing. *NeuroImage*, *54*(3), 2524-2533. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.10.011
- Singer, T., Critchley, H. D., & Preuschoff, K. (2009). A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends in Cognitive Sciences*, *13*(8), 334-340. doi:10.1016/j.tics.2009.05.001
- Skinner, E. I., & Fernandes, M. A. (2007). Neural correlates of recollection and familiarity: a review of neuroimaging and patient data. *Neuropsychologia*, *45*(10), 2163-2179. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.007
- Song, Z., Jeneson, A., & Squire, L. R. (2011). Medial Temporal Lobe Function and Recognition Memory: A Novel Approach to Separating the Contribution of Recollection and Familiarity. *The Journal of Neuroscience*, *31*(44), 16026-16032. doi:10.1523/JNEUROSCI.3012-11.2011
- Spaniol, J., Davidson, P. S., Kim, A.S., Han, H., Moscovitch, M., Grady, C. L. (2009). Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: meta-analyses using activation likelihood estimation. *Neuropsychologia*, *47*(8-9), 1765-1779. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.
- Squire, L. R., Wixted, J. T., & Clark, R. E. (2007). Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*(11), 872-883. doi:10.1038/nrn2154
- Staresina, B. P., Fell, J., Lam, A. T. A. D., Axmacher, N., & Henson, R. N. (2012). Memory signals are temporally dissociated in and across human hippocampus and perirhinal cortex. *Nature Neuroscience*, *15*(8), 1167-1173. doi:10.1038/nn.3154

- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging*. Thieme.
- Tarr, M. J., & Gauthier, I. (2000). FFA: a flexible fusiform area for subordinate-level visual processing automatized by expertise. *Nature Neuroscience*, *3*(8), 764-769. doi:10.1038/77666
- Trinkler, I., King, J. A., Doeller, C. F., Rugg, M. D., & Burgess, N. (2009). Neural bases of autobiographical support for episodic recollection of faces. *Hippocampus*, *19*(8), 718-730. doi:10.1002/hipo.20556
- Turkeltaub, P. E., Eden, G. F., Jones, K. M., & Zeffiro, T. A. (2002). Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. *NeuroImage*, *16*(3 Pt 1), 765-780.
- Turkeltaub, P. E., Eickhoff, S. B., Laird, A. R., Fox, M., Wiener, M., & Fox, P. (2012). Minimizing within-experiment and within-group effects in Activation Likelihood Estimation meta-analyses. *Human Brain Mapping*, *33*(1), 1-13. doi:10.1002/hbm.21186
- Vilberg, K. L., & Rugg, M. D. (2008). Memory retrieval and the parietal cortex: a review of evidence from a dual-process perspective. *Neuropsychologia*, *46*(7), 1787-1799. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.01.004
- Waidergoren, S., Segalowicz, J., & Gilboa, A. (2012). Semantic memory recognition is supported by intrinsic recollection-like processes: « The butcher on the bus » revisited. *Neuropsychologia*, *50*(14), 3573-3587. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.040
- Wais, P. E. (2008). fMRI signals associated with memory strength in the medial temporal lobes: A meta-analysis. *Neuropsychologia*, *46*(14), 3185-3196. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.025
- Walton, M. E., & Mars, R. B. (2007). Probing human and monkey anterior cingulate cortex in variable environments. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *7*(4), 413.
- Wheeler, M. E., & Buckner, R. L. (2003). Functional dissociation among components of remembering: control, perceived oldness, and content. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *23*(9), 3869-3880.
- Wheeler, M. E., & Buckner, R. L. (2004). Functional-anatomic correlates of remembering and knowing. *NeuroImage*, *21*(4), 1337-1349. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.11.001
- White, T., Cullen, K., Rohrer, L. M., Karatekin, C., Luciana, M., Schmidt, M., Hongwanishkul, D., Kumra, S., Charles Schulz, S., Lim, K. O. (2008). Limbic structures and networks in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(1), 18-29. doi:10.1093/schbul/sbm110
- Wixted, J. T., & Squire, L. R. (2011). The medial temporal lobe and the attributes of memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *15*(5), 210-217. doi:10.1016/j.tics.2011.03.005
- Yonelinas, A. P. (1994). Receiver-operating characteristics in recognition memory: evidence for a dual-process model. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, *20*(6), 1341-1354.
- Yonelinas, A. P. (2001). Components of episodic memory: the contribution of recollection and familiarity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *356*(1413), 1363-1374. doi:10.1098/rstb.2001.0939
- Yonelinas, A. P. (2002). The Nature of Recollection and Familiarity: A Review of 30 Years of Research, *46*, 441-517.
- Yonelinas, A. P., Aly, M., Wang, W.-C., & Koen, J. D. (2010). Recollection and familiarity: examining controversial assumptions and new directions. *Hippocampus*, *20*(11), 1178-1194. doi:10.1002/hipo.20864
- Yonelinas, A. P., Otten, L. J., Shaw, K. N., & Rugg, M. D. (2005). Separating the Brain Regions Involved in Recollection and Familiarity in Recognition Memory. *The Journal of Neuroscience*, *25*(11), 3002-3008. doi:10.1523/JNEUROSCI.5295-04.2005

Yovel, G., & Paller, K. A. (2004). The neural basis of the butcher-on-the-bus phenomenon: when a face seems familiar but is not remembered. *NeuroImage*, 21(2), 789-800. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.09.034

## RESUME EN FRANÇAIS ET CONTRIBUTION PERSONNELLE

Les recherches les plus récentes en Neurosciences montrent que le sentiment de familiarité joue un rôle majeur dans la reconnaissance. Différents paradigmes ont été développés afin de mettre en évidence les corrélats neuronaux du sentiment de familiarité, cependant il persiste d'importantes divergences sur le rôle fonctionnel de chacune des structures cérébrales impliquées dans la familiarité. Dans cette étude, nous nous sommes concentrés sur les différences entre les paradigmes qui évaluent la familiarité, avec ou sans phase d'encodage.

Nous avons donc utilisé la méthode Activation Likelihood Estimation (ALE) pour réaliser une méta-analyse des études de neuroimagerie impliquant une tâche de familiarité. Soixante-neuf études ayant testé la familiarité en imagerie fonctionnelle chez des participants sains ont été incluses. Des sous-analyses distinctes ont été effectuées selon les procédures expérimentales utilisées dans les études initiales.

Les résultats principaux montrent des activations communes pour des paradigmes avec et sans encodage dans le cortex préfrontal et dans le cortex pariétal. De plus, des activations supplémentaires liées à la familiarité spécifique (c'est-à-dire sans phase de codage) ont été observées dans le système limbique (l'amygdale, l'hippocampe, le cortex cingulaire et l'insula) et dans les aires sensorielles associatives. Les différences de résultats selon les procédures utilisées semblent liées à des différences dans le concept même de « familiarité ». La prise en considération des avantages et des limites de chacune des procédures apparaît primordiale dans la poursuite de la détermination des bases neurales du sentiment de familiarité.

Ma contribution dans cette étude a été :

- La sélection des études à partir de mots clés, de critères d'inclusion et d'exclusion définis préalablement,
- L'extraction des données,
- L'analyse des données,
- L'interprétation des résultats,
- La rédaction de l'article, version initiale puis finale après retours de co-auteurs.

## **8. PERCEPTION CATEGORIELLE DE LA FAMILIARITE: EN FAVEUR D'UNE HYPERFAMILIARITE DANS LA SCHIZOPHRENIE**

---

Les troubles du sentiment de familiarité ont des répercussions importantes sur la qualité des interactions, ce qui est notamment observé dans certaines pathologies psychiatriques, telle que la schizophrénie, une pathologie psychiatrique marquée par de sévères troubles des interactions. Dans cette seconde étude, nous avons donc cherché à d'étudier le sentiment de familiarité chez les patients souffrant de schizophrénie, grâce à une méthode adaptée à ces patients.

Dans l'étude précédente, nous avons montré l'importance du choix du paradigme utilisé. En effet, les paradigmes appliqués à l'étude de la familiarité font référence à des définitions variables de la familiarité. Dans le cadre de ce travail, nous avons choisi d'utiliser la familiarité dite spécifique, afin de tester le sentiment de familiarité de manière la plus écologique possible, et de s'affranchir des difficultés à discriminer souvenir et familiarité. De plus, ayant pour objectif de tester la familiarité chez des patients présentant des déficits cognitifs, il était important d'utiliser une tâche simple, sans étape d'apprentissage préalable.

Notre objectif était de tester l'existence d'un trouble de familiarité chez des patients souffrant de schizophrénie dans ses deux dimensions, hyper et hypo familiarité, et également d'en évaluer la sévérité. Nous avons donc choisi une méthode d'étude quantitative de la familiarité à partir d'une technique de morphing, permettant la création de stimuli comprenant des niveaux variables de familiarité. Ces stimuli ont été réalisés à partir de photographies de personnes proches des participants, pour éviter les limites liées à l'utilisation de visages célèbres (icônes donnant lieu à une possible identification basée sur le souvenir, variabilité de la culture des participants). Les participants devaient simplement signaler les photographies considérées comme familières.

Dans cette étude, nous avons pu mettre en évidence une hyperfamiliarité chez les patients souffrant de schizophrénie, dont l'intensité était corrélée à la dimension

positive des symptômes. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans une revue scientifique internationale à comité de lecture (*Journal of Psychiatric Research*).

## ARTICLE 2

---



### **Categorical perception of familiarity: Evidence for a hyper-familiarity in schizophrenia**

Mathilde Horn, Fabien D'Hondt, Guillaume Vaiva, Pierre Thomas, Delphine Pins



# **CATEGORICAL PERCEPTION OF FAMILIARITY: EVIDENCE FOR A HYPER-FAMILIARITY IN SCHIZOPHRENIA**

**Mathilde Horn<sup>1,2,\*</sup>, Fabien D'Hondt<sup>3</sup>, Guillaume Vaiva<sup>1,2</sup>, Pierre Thomas<sup>1,2</sup>, Delphine Pins<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Université de Lille, Laboratoire Sciences Cognitives Sciences Affectives (ScaLab), UMR 9193 CNRS, F-59000 Lille, France

<sup>2</sup> Centre Hospitalier Universitaire de Lille (CHULille), Hôpital Fontan, F-59037 Lille, France

<sup>3</sup> Laboratory for Experimental Psychopathology, Psychological Sciences Research Institute, Université Catholique de Louvain, Louvain-La-Neuve, Belgium

\* Corresponding author.

E-mail address: mail to: horn.mathilde@gmail.com

Postal address: Centre Hospitalier Universitaire de Lille (CHULille), Hôpital Fontan, F-59037 Lille, France

## ABSTRACT

Familiarity is a crucial aspect of recognition that may be perturbed in schizophrenia patients (SZP) and may lead to delusional disorders. However, there are no existing guidelines on how to assess and treat familiarity disorders in schizophrenia. Some experimental studies have investigated familiarity processing in SZP but have produced inconsistent results, which are likely a result of methodological issues. Moreover, these studies only assessed whether familiarity processing is preserved or impaired in SZP, but not the tendency of SZP to consider unfamiliar stimuli to be familiar. By using a familiarity continuum task based on the existence of the categorical perception effect, the objective of this study was to determine whether SZP present hyper- or hypo-familiarity.

To this purpose, 15 SZP and 15 healthy subjects (HS) were presented with facial stimuli, which consisted of picture morphs of unfamiliar faces and faces that were personally familiar to the participants. The percentage of the familiar face contained in the morph ranged from 5 to 95%. The participants were asked to press a button when they felt familiar with the face that was presented.

The main results revealed a higher percentage of familiarity responses for SZP compared with HS from the stimuli with low levels of familiarity in the morph and a lower familiarity threshold, suggesting a hyper-familiarity disorder in SZP. Moreover, the intensity of this "hyper-familiarity" was correlated with positive symptoms. This finding clearly suggests the need for a more systematic integration of an assessment of familiarity processing in schizophrenia symptoms assessments.

**Keywords:** schizophrenia; familiarity; morph; categorical perception.

**Highlights:**

- Familiarity processing was assessed in schizophrenia patients
- A familiarity continuum task was conducted using an imaging-morphing procedure
- A hyper-familiarity disorder was observed in schizophrenia patients
- This hyper-familiarity was correlated with positive symptoms
- A more systematic assessment of familiarity in schizophrenia is necessary.

**Abbreviations:**

SZP: schizophrenia patients

HS: healthy subjects

## INTRODUCTION

Familiarity processing is a crucial aspect of recognition because it provides the experience that an item has been previously encountered (Daselaar et al., 2006; Zhuang Song et al., 2011; Yonelinas, 2001). This ability is notably essential to establish appropriate social interactions (Antonius et al., 2013). Indeed, familiarity disorders have been described as a failure of affective judgment capable of strongly impacting social interactions (Ameller et al. 2015). They are notably present in some delusional disorders, such as Capgras syndrome (Capgras and Reboul-Lachaux, 1923) in which patients hold a delusion that an impostor has replaced a friend, spouse, parent, or other close family member, or in Fregoli syndrome (Courbon and Fail, 1927) which is the delusional belief that one or more familiar persons, usually persecutors following the patient, repeatedly change their appearances (Klein and Hirachan, 2014). While in Capgras syndrome, the patients display a loss of familiarity; in Fregoli syndrome they display “hyper-familiarity” (Klein and Hirachan, 2014). In schizophrenia, the existence of a familiarity disorder appears to place patients at risk for maladaptive behaviors and their medico-legal consequences, as suggested by links with violence and homicides (Bourget and Whitehurst, 2004; Carabellese et al., 2014b; De Pauw and Szulecka, 1988; Silva et al., 1996, 1995). However, there are no existing guidelines on how to assess and treat familiarity disorders in schizophrenia (Klein and Hirachan, 2014). This is most likely because the nature of these impairments remains unaddressed by the commonly used experimental tasks. Thus, further experimental investigations are needed to better understand familiarity processing in schizophrenia and may ultimately contribute to an improvement in the therapeutic care of those patients.

Recognition is supported by two kinds of memory, recollection and familiarity, that depend on distinct processes and different systems of brain structures (Yonelinas, 2001; Yonelinas et al., 2010). Until now, familiarity processing in SZP has primarily been examined using paradigms that estimate the relative contributions of familiarity (i.e., the feeling that a stimulus has been encountered before) and recollection (i.e., the retrieval of details associated with the initial exposure) during recognition tasks (Eichenbaum et al., 2007; Yonelinas, 2001; Yonelinas et al., 2010). These paradigms are performed in two steps: 1) an

encoding phase and 2) a test phase. Recognition is considered to be based on recollection if participants are able to recollect some specific aspects of the encoding conditions present when the stimulus was encountered.

Nevertheless, the studies that have employed these paradigms have produced inconsistent results. Indeed, a recent review that focused on familiarity and recollection suggested that recollection is consistently reduced in SZP, but the conclusions with regards to familiarity processing were less clear (Libby et al., 2013). Of the 19 identified studies that compared SZP with healthy controls, 7 reported that familiarity was reduced in SZP, 7 reported that familiarity was preserved, and 5 showed an increased reliance on familiarity processes, i.e., an increased proportion of items that were recognized based on familiarity in the absence of recollection for SZP compared with healthy subjects (HS) (Libby et al., 2013). Because familiarity is described as an automatic form of memory, one might assume that it should be preserved in SZP. Additionally, previous studies (Marie et al. 2001, Antonius et al. 2013) have demonstrated intact familiarity preference processing in SZP, suggesting that the feeling of familiarity is not impaired in SZP. Nevertheless, other studies shown that SZP suffer from a deficit in familiarity processing (Martin et al., 2004; Guillaume et al., 2007, Weiss et al., 2008). To explain this deficit, Weiss et al. (2008) postulated that SZP may present familiarity impairment because of an absence of rapid “novelty signal.

Beyond these inconsistencies, those studies had several methodological limitations. On the one hand, there are well-known difficulties with accurately distinguishing familiarity from recollection. Notably, it has been shown that source recognition may be supported by familiarity when the item and its context are unitized during encoding, which occurs when the contextual information is encoded as a feature of the item (Diana et al., 2008; Migo et al., 2012; Montaldi and Mayes, 2010). On the other hand, the use of an encoding phase to create familiar stimuli may be problematic because SZP are known to exhibit deficits in learning (Boyer et al., 2007; Danion et al., 1999). Moreover, a potential limitation of these methods is that they are procedurally complex and that the instructions for these tasks are most likely difficult to understand for patients with cognitive deficits (Ragland et al., 2012).

Those methodological limitations can be overcome by using (1) simple categorization tasks through which the ability of participants to detect familiar stimuli among unfamiliar stimuli can be easily measured and (2) stimuli that are familiar to the participant and therefore do not require an initial encoding or familiarization task (Maddock et al., 2001; Qin et al., 2012). A range of studies has assessed face processing in SZP from categorization tasks based on familiar stimuli but only a few have systematically assessed familiarity processing per se (Darke et al., 2013)(Joshua and Rossell, 2009). Moreover, several methodological limitations may still be noted. First, some of these studies have used faces of famous people as familiar stimuli (Pomarol-Clotet et al., 2010), which were generally iconic pictures of celebrities (such as Che Guevara or Marilyn Monroe); these iconic pictures may promote recollection processes (Ramon et al., 2011) and can be unknown to some participants (Trinkler et al., 2009), particularly those who may have a restricted general knowledge. Second, to assess whether familiarity processing is preserved or impaired in SZP, those studies were focused on the analysis of correct responses. However, an analysis of errors can also be very instructive: a high number of omissions can be associated with a "hypo-familiarity" disorder, i.e., an inability to detect familiar stimuli (or alternatively, with the tendency of SZP to not answer in favor of familiarity when they feel uncertain); a high number of false alarms can be considered to reveal a "hyper-familiarity" disorder, i.e., considering unfamiliar stimuli to be familiar (or alternatively, with the tendency of SZP to answer in favor of familiarity when they feel uncertain). In several studies that examined face recognition in SZP by comparing the rates of correct responses between SZP and HS, we observed that a frequent type of error made by SZP is a false alarm, suggesting a possible "hyper-familiarity" disorder (Caharel et al., 2007; Irani et al., 2006).

In the current study, we aimed to assess familiarity disorders in SZP by creating an original paradigm that was particularly suited to studying familiarity processing in SZP. Considering the previous reports, we decided to use a categorization task that was based on stimuli that were familiar for the participant. To avoid methodological issues linked to the use of pictures of celebrities, we chose to use personally familiar stimuli for each of the participants. Additionally, to test whether there is a hypo- or a hyper-familiarity disorder in SZP, we decided to use a familiarity continuum task. This type of task is based on the

existence of the categorical perception effect, which occurs when the perception of differences between categories is enhanced at the expense of our perception of incremental changes in the stimulus within a category (Pollak and Kistler, 2002). This categorical perception effect can be evidenced using an imaging-morphing procedure which consists of creating stimuli that vary along continua between discrete categories: (Angeli et al., 2008; Armann and Bühlhoff, 2012; Kiffel et al., 2005). Referring to studies on categorical perception, we chose to use an identification task in which participants had to press a button when they felt familiar with the face that was presented. We created facial stimuli specific to each participant by morphing photographs of faces from persons that were unknown and personally familiar to them. Thus, the use of personally familiar stimuli allowed the specific study of familiarity without the involvement of recollection because (1) the participants were naïve with regard to the familiar persons' faces that were presented and (2) no original pictures were displayed (the least familiar picture involved a 5% level of familiarity, and the most familiar one involved a 95% level of familiarity). Since facial stimuli were never seen by the participants before the task, we expected that participants could not "recollect" the stimulus and that stimulus recognition was only based on familiarity.

Two types of analyses were performed on the collected data. First, the individual percentage of "familiarity" responses were compared between groups. Second, based on the strategy used by (Pollak and Kistler, 2002), we fit separate psychometric function models for the familiarity continuum to the data from each individual participant, providing us with estimates of category boundaries and slope, which we used to compare familiarity processing between SZP and healthy controls. On the one hand, the categorical boundary corresponds to the level of the continuum where the probability of responding either that a face is familiar or unfamiliar is equal to 50%. Here, we use the term "familiarity threshold" to refer to this categorical boundary. We therefore hypothesized that SZP would demonstrate a shift in the familiarity threshold compared to HS. On the other hand, the slope of the logistic function allows us to estimate the abruptness of the response change (Kee et al., 2006).

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Participants**

Fifteen (11 men) stabilized SZP (DSM-IV criteria) and 15 (11 men) healthy participants matched to the patients for gender and age (respectively,  $33.1 \pm 8.9$  years and  $30.3 \pm 8.9$  years,  $t(28) = 0.880$ ,  $p = 0.387$ ) were recruited. For SZP, the recruitment took place in a day hospital. For all participants, the exclusion criteria included the following: age less than 18 years or greater than 55 years, a history of neurological illness, substance abuse, and visual or intellectual difficulties precluding the test. For the SZP, the severity of their symptoms was rated using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987). The local ethics committee approved this study, and all participants provided written informed consent.

### **Stimuli**

Stimuli were individually tailored for each subject and consisted of black and white images constructed from 3 photographs of familiar faces and 3 photographs of unfamiliar gender-matched faces. The necessity of homogenous pictures for the creation of morphed stimuli led us to use pictures of adults with neutral expressions and without distinctive features (such as glasses, mustaches or beards). Because the frequency of encounters may influence familiarity processing, strict temporal criteria were applied to select the familiar persons for each participant. For the HS, familiar persons were selected from colleagues or friends whom they encountered several days a week for at least 6 months. For the SZP, familiar persons were selected from among the medical staff using the same temporal criteria.

Pictures were standardized as followed: external features were removed, image sizes were adjusted (200 x 308 pixels) and all images were equalized with regard to brightness and contrast (mean grey value =  $115 \pm 5$ ) using Adobe Photoshop®. For each participant, each familiar picture was associated with each unfamiliar picture to create 9 pairs of pictures. Then, for each picture pair, Morpheus Photo Animation® was used to generate 10 picture morphs, with different levels of familiarity (i.e., a percentage of the familiar face contained



in the morph, which ranged from 5 to 95% in increments of 10%). The original pictures were not displayed. Ninety images were thus obtained for each subject, which were presented on a uniform grey background and viewed by each subject (size = 200 x 308 pixels; - 6.37 x 9.80 degree of visual angle; mean grey value =  $115 \pm 5$ , **Fig. 1**).

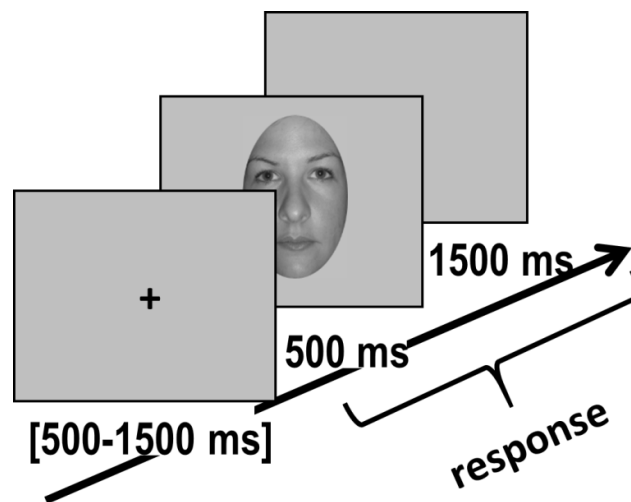


**Figure 1:** Examples of stimuli for one participant for one among the 9 pairs of pictures: 10 morphs were generated for each picture pair from the familiar face to the unfamiliar face (from 5 to 95% in increments of 10%).

## Design and procedure

Stimuli were presented on a computer screen placed 60 cm from the subject in a dark room. E-Prime 1.1® was used to present the stimuli and record each subject's responses. The experimental session was divided into 3 sequences of 90 trials, separated by pauses. The first sequence was used as a training session; the data from the second and third sessions were used for our data analyses. During each sequence, the 90 morphed images generated for each participant were presented individually in a randomized order. Each trial included the presentation of a fixation cross for a variable and random duration (between 500 and 1500 ms), followed by one of the 90 morphs for 500 ms and then a 1500 ms inter-trial interval (**Fig. 2**). The duration of the entire experiment was 15 minutes. Participants were asked to press a button each time they felt familiar with the face that was presented, whereas they were asked not to give a response if the face did not look familiar; they could answer during the stimulus presentation time or the inter-trial interval. There were no instructions regarding their response times, and no feedback was given. After the completion of the task, the original pictures of the familiar and unfamiliar persons were

presented and the subjects were asked to specify the identity of the persons they considered to be familiar.



**Figure 2:** Representation of a trial, including the presentation of a fixation cross for a variable and random duration (between 500 and 1500 ms), followed by one of the 90 morphs for 500 ms and then a 1500 ms inter-trial interval.

## Data processing

First, the percentage of familiarity detection (number of responses divided by the number of trials) was calculated for each of the 10 conditions (i.e., each familiarity level). For 9 participants (6 SZP; 3 HS), 1 of the 3 familiar faces was not recognized at the end of the experiment. In these particular cases, data related to the stimuli that were derived from the non-identified face were removed from the analysis, and the data on the 120 remaining trials were analyzed. Second, a psychometric function (i.e., a sigmoid function with 4 parameters) that estimated the percentage of familiarity detection according to the familiarity level in the morph was adjusted for each participant's data. The sigmoid function equation was calculated with SigmaPlot® by using the following formula:

$$y = a + \frac{b}{1 + e^{\frac{-(x-xc)}{d}}}$$

where  $y$  is the probability of a response and  $x$  is the familiarity level in the morph. The familiarity threshold and the abruptness of the sharp change of response were estimated for each sigmoid function by considering the categorical boundary (the familiarity level at which the participant considered a face to be familiar in half of the trials) and the curve slope from the parameters  $x_c$  and  $d$ , respectively.

Using SPSS, a repeated measures analysis of variance (ANOVA) with a Greenhouse-Geisser correction was performed on the percentage of familiarity detection, with the familiarity levels in the morph (i.e., 5%, 15%, 25%, 35%, 45%, 55%, 65%, 75%, 85%, 95%) as the within-subjects factor and the groups (i.e., SZP, HS) as the between-subjects factor. Student's  $t$ -tests were performed to localize the differences between the groups. The alpha level was set at 0.05. Then, familiarity thresholds and slopes were compared between groups with Student's  $t$ -test. Finally, to test the association between familiarity assessment and patients' clinical features, Bravais-Pearson correlation coefficients were calculated in the patient group between these values (thresholds and slopes), and the clinical features of SZP were rated using PANSS, duration of illness, age and medication.

## RESULTS

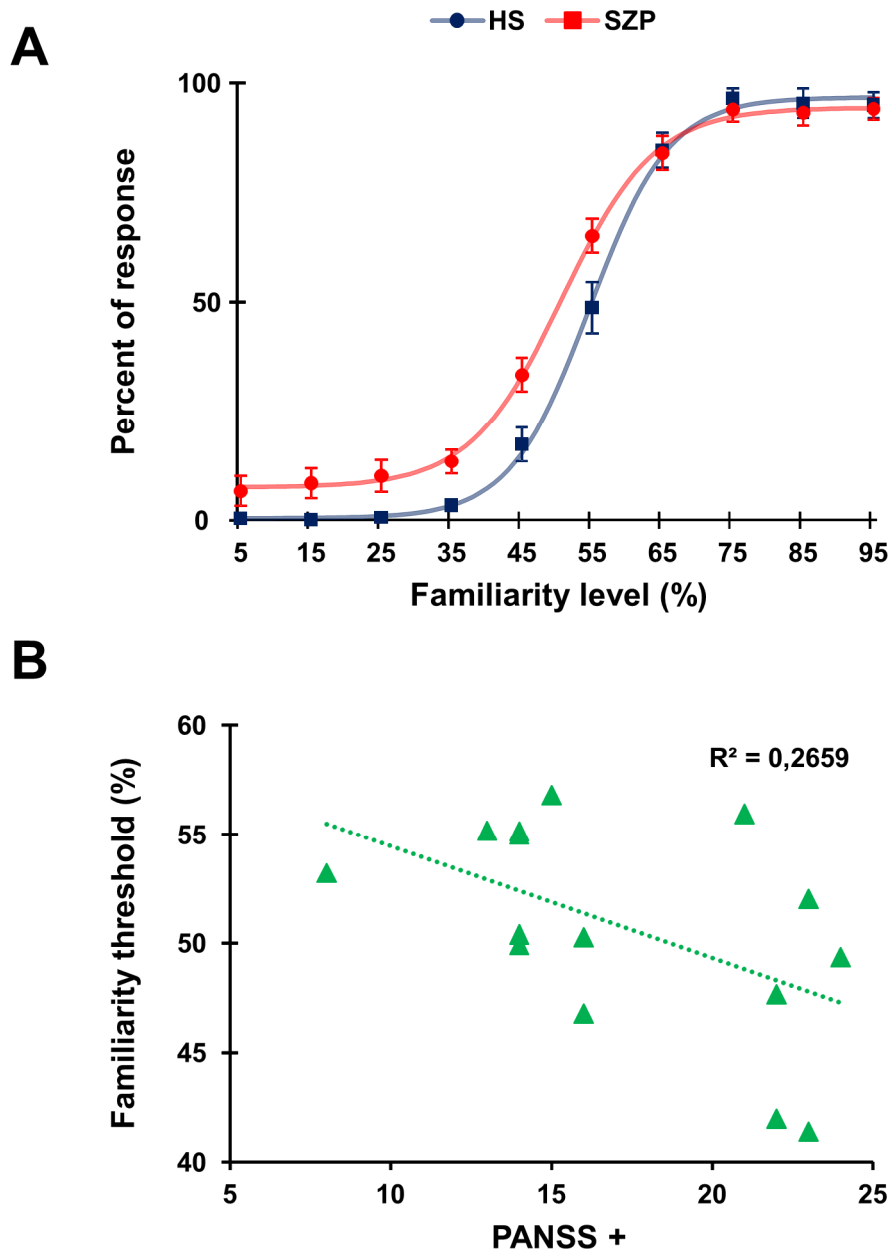
Repeated measures analyses of variance (ANOVA) with Greenhouse-Geisser corrections were conducted for the percentage of familiarity detection. A main effect of the level of familiarity in the morph ( $F(9, 252) = 508.129, P < 0.001$ ) revealed that familiarity detection increased with the level of familiarity in the morph. An effect of the group ( $F(1, 28) = 1121.852, P < 0.001$ ) indicated a higher rate of familiarity detection in SZP compared to HS. A significant interaction was found between the level of familiarity in the morph and the group. ( $F(9, 252) = 3.811, P < 0.001$ ) revealing that the effect of the level of familiarity in the morph was not the same in both groups. A significant higher rate of "familiarity" responses was observed in SZP compared with HS for the following familiarity levels: 15% ( $t(28) = -2.414, P = 0.029$ ), 25% ( $t(28) = -2.560, P = 0.021$ ), 35% ( $t(28) = -3.606, P = 0.002$ ), 45% ( $t(28) = -2.847, P = 0.008$ ) and 55% ( $t(28) = -2.436, P = 0.022$ ) (**Table 1**).

**Table 1:** Percentage of familiarity detection (mean value  $\pm$  standard deviation) according to the familiarity level in the morph for the SZP and HS groups.

<b>fam. level</b>	<b>5%</b>	<b>15%</b>	<b>25%</b>	<b>35%</b>	<b>45%</b>	<b>55%</b>	<b>65%</b>	<b>75%</b>	<b>85%</b>	<b>95%</b>
<b>SZP</b>										
<b>Mean</b>	0.07	0.09	0.10	0.14	0.33	0.65	0.84	0.94	0.93	0.94
( $\pm$ SD)	0.13	0.13	0.14	0.10	0.15	0.15	0.15	0.11	0.11	0.10
<b>HS</b>										
<b>Mean</b>	0.00	0.00	0.01	0.03	0.17	0.49	0.85	0.97	0.95	0.95
( $\pm$ SD)	0.01	0.01	0.02	0.04	0.15	0.23	0.15	0.09	0.13	0.11
<b>t-test</b>	-1.836	<b>-2.414</b>	<b>-2.560</b>	<b>-3.606</b>	<b>-2.847</b>	<b>-2.436</b>	0.039	0.684	0.535	0.833

Significant values ( $P < 0.05$ ) in bold.

The sigmoid functions were fitted to each participant's data individually to obtain the slope and threshold values for each participant (**Fig. 3**). The psychometric function fit the participants' data very well ( $R > 0.99$  for each of the participants). T-tests revealed a significantly lower familiarity threshold in the SZP group than in the HS (SZP:  $50.73\% \pm 4.78$ ; HS:  $54.61\% \pm 4.57$ ;  $t(28) = 5.164$ ,  $P = 0.031$ ), while the groups did not significantly differ in the slopes (SZP: 6.03; HS 5.02;  $t(28) = -1.402$ ,  $P = 0.172$ ).



**Figure 3:** Results of the experiment. A) Percentage of responses as a function of familiarity level in SZP (red) and HS (blue). For the analyses, the sigmoid functions were fitted to each participant's data individually to obtain the slope and threshold values for each participant, however for illustration, the sigmoid functions were fit to average group accuracy (SZP:  $y = 0.07 + 0.87 / (1 + e^{-(x-50.71)/6.56})$ ; HS:  $y = 0.01 + 0.96 / (1 + e^{-(x-54.57)/5.67})$ ). B) Correlation between familiarity thresholds and positive symptoms in schizophrenia patients.

## Correlations with clinical features (Table 2)

A significant negative correlation was found between the familiarity threshold and positive symptoms, indicating that the more severe the positive symptoms were for a patient, the lower his/her familiarity threshold would be. Furthermore, we observed a statistical trend toward a correlation between the familiarity threshold and the duration of illness. No correlation was observed between familiarity thresholds and medications or age or between slopes and any of the clinical features.

**Table 2:** Pearson's Correlation Coefficients ( $\rho$ ) between familiarity thresholds and slopes values and clinical features in schizophrenia patients.

	Age	DOI (y)	AP (CPZ)	PANSS positive	PANSS negative	PANSS general	PANSS total
<b>Mean</b>	33.1	8.1	621.0	17.26	20.0	38.6	75.26
<b>(<math>\pm</math>SD)</b>	$\pm 8.9$	$\pm 6.0$	$\pm 452.0$	$\pm 4.81$	$\pm 6.18$	$\pm 10.6$	$\pm 18.61$
<b>Thresholds</b>							
<b><math>\rho</math></b>	0.100	<i>-0.506</i>	0.353	-0.516	0.139	-0.340	-0.316
<b>(P)</b>	(0.722)	<i>(0.055)</i>	(0.198)	(0.049)	(0.621)	(0.215)	(0.251)
<b>Slopes</b>							
<b><math>\rho</math></b>	0.129	-0.039	0.003	0.465	0.203	0.081	0.214
<b>(P)</b>	(0.646)	0.890	0.991	0.080	0.469	0.774	0.444

DOI: duration of illness (in years); AP (CPZ): average antipsychotic dose in chlorpromazine equivalents. Statistically significant correlation values ( $P < 0.05$ ) are shown **in bold**; statistical correlation trends ( $P < 0.08$ ) are shown *in italics*.

## DISCUSSION

The current study aimed to assess familiarity processing in SZP using a familiarity continuum task. The main results revealed a hyper-familiarity disorder in SZP, as suggested by (1) higher percentage of familiarity responses for SZP compared with HS for stimuli with low levels of familiarity in the morph (15% of familiarity) and those with intermediate levels of familiarity (until 55% of familiarity); (2) a lower familiarity threshold for SZP. Moreover, the individual familiarity thresholds were positively correlated with the positive symptoms as assessed by PANSS, suggesting a significant association between the hyper-familiarity disorder and the positive dimension of the symptomatology.

First, SZP considered stimuli to be familiar significantly more often than HS did. This result suggests therefore the possibility of a hyper-familiarity disorder, i.e., the tendency to consider stimuli to be familiar when they are not. In line with this, there was also a significant interaction between the familiarity level and the group. Indeed, the propensity for SZP to feel familiar with stimuli was significantly higher than that observed for HS for low-level familiarity morphs (from 15% to 35%) and ambiguous ones (between 45% and 55% of familiarity in the morph). These findings confirm a hyper-familiarity disorder in SZP, who, more often than healthy controls, consider stimuli that are predominantly unfamiliar or ambiguous to nevertheless be familiar. Thus, SZP required less visual information about familiarity to consider a face familiar than did the HS. These results also confirm recent findings showing that under conditions of uncertainty, SZP appear to reach decisions with little evidence (Krug et al., 2014).

Second, the data from all participants demonstrated the expected sigmoidal curve with familiarity detection approaching 100% for stimuli near the endpoint of the continuum, which is characteristic of the typical pattern of categorical perception. This confirms previous results showing that familiar faces are perceived categorically (Beale and Keil, 1995). In HS, the mean familiarity threshold was equal to 54.61%, which signifies, quite logically, that familiarity responses begin to predominate when there is a superior proportion of familiarity information within the morph (Stretch and Wixted, 1998). A significantly lower familiarity threshold was found in SZP, suggesting that familiarity responses of SCZ began to

predominate for stimuli that included a lower familiarity level than for HS. The familiarity threshold of 50.73% observed in SZP also suggests that their “familiarity” responses begin to predominate for highly ambiguous stimuli, i.e., when there is almost as much familiarity information as unfamiliar information. This finding appears to corroborate the hypothesis that the higher number of false alarms made by SZP compared with HS observed in several studies (Caharel et al., 2007; Irani et al., 2006) may reflect a "hyper-familiarity" disorder. Because familiarity is assumed to reflect a signal detection process (Yonelinas et al., 2010), it would have been particularly relevant to report hits and false alarms. Unfortunately, all the stimuli used in this study contain a certain percentage of familiarity (from 5 to 95%) and cannot be classified by the experimenter as familiar or unfamiliar, which did not allow us to estimate these data.

Of note, the comparison of sigmoid functions between SZP and HS revealed that the curve slopes were not significantly different between the two groups. Thus, familiarity processing could be comparable between SZP and HS, and the difference in familiarity processing between the groups could be primarily caused by a response bias. Previous behavioral studies have shown a reduced global visual processing in favor of a local one in SZP (Joshua and Rossell, 2009; Shin et al., 2008). Stimulus recognition in SZP would consist of matching salient features of faces individually and independently by a feature-based strategy (Fakra et al., 2008). By using this cognitive and feature-based strategy, SZP would not be able to display a rapid and intuitive processing of the emotion that is generated by a configuration-based strategy. Thus, the processing of familiar stimuli in SZP would not be based on the emotional responses that are usually associated with specific familiar stimuli (Maddock et al., 2001; Qin et al., 2012) but would instead be supported by a cognitive strategy. In summary, the prevailing processing of details would lead SZP to focus their attention on different parts of the stimulus, and as soon as they feel familiar with a particular detail, they would conclude that the stimulus is familiar. This tendency to ascribe relevance (familiarity) to unrelated (unfamiliar) events has previously been proposed to reflect an inability to assess the correct salience of events, which is assumed to constitute a key component of the illness (Irani et al., 2006).



In addition, the individual familiarity thresholds of the SZP were negatively correlated with the positive symptoms, suggesting that the ability of SZP to consider a face as being familiar is related to the productive dimension of their symptoms. A correlation between positive symptoms and excess of recognition (reflected by false alarms when patients were presented with unfamiliar faces) has previously been observed in a study based on the discrimination between familiarity and recollection (Guillaume et al., 2007). In this study, the authors postulated that the greater facility to accept a stimulus as familiar reflects the loosening of associations that characterize the disorganization of SZP (Guillaume et al., 2007). However, familiarity disorders are delusional disorders that are not specific to SZP but may occur in affective or organic illnesses (Klein and Hirachan, 2014) that are not characterized by a disorganization. Accordingly, we suggest that the “hyper-familiarity” observed in SZP is related to the delusion rather than the disorganization. This is in agreement with our statement in the introduction pointing out the necessity to not limit familiarity assessments to the correct identification of familiar stimuli but to consider the familiarity disorder in terms of hyper-familiarity. Moreover, we observed a statistical trend toward a correlation between the familiarity threshold and the duration of illness. This finding suggests that “hyper-familiarity” is related to the productive dimension of SZP symptoms and that it may progress during the development of mental illnesses. Finally, the heterogeneous nature of schizophrenia over its longitudinal course may explain the inconsistent outcomes of previous studies and the previous difficulty of concluding that there is a familiarity disorder in SZP.

The study nevertheless had a number of limitations. First, for some participants, 1 of the 3 familiar faces was not recognized, and the associated data were not included in the analysis. It is likely that the use of pictures with faces without external features and the adjustment and equalization (in terms of size, brightness and contrast) of each picture contributed to this difficulty in identification. However, this standardization was necessary to make the stimuli comparable and create morphs between pictures. Furthermore, for the participants who did not identify 1 of the 3 stimuli, 120 trials remained available, which allowed us to conduct analyses and obtain a threshold value for each of the included participants. Second, because we chose to use strict criteria to create our stimuli (for each

participant, 3 familiar persons, gender-matched, without distinctive features and encountered several days a week for at least 6 months), this study was limited in sample size. However, even if based on a small sample of participants, our results show a significant interaction between familiarity level and group, a significant lower familiarity threshold in patients and a significant negative correlation between the familiarity threshold and positive symptoms in the patient group. Nevertheless, further research is required to confirm our results.

Despite the limitations, the results from the current study have important methodological and clinical implications for the understanding of familiarity processing in individuals with schizophrenia. From a methodological point of view, this study confirms the usefulness of (1) using an imaging-morphing procedure for the determination of subjective boundaries between familiarity and unfamiliarity to compare familiarity processing between SZP and HS and (2) using personally familiar stimuli for SZP to avoid complex procedures and metacognitive demands (Libby et al., 2013). Thus, this paradigm allowed us to account for the hyper-familiarity effect and its correlation with positive symptoms. From a clinical point of view, our results suggest that SZP are able to detect a familiar stimulus when it is depicted at a low familiarity level. This ability would be associated with the intensity of SZP positive symptoms. In the context of a recollection deficit, hyper-familiarity might be considered a compensatory process to improve memory performance (Libby et al., 2013). Nevertheless, it has been suggested that when the recognition system is only supported by familiarity, the failure to reinstate the appropriate context evoked by the stimulus would result in the retrieval of false information (Edelstyn et al., 2003). Then, the false information might lead to delusional syndromes and, in the context of face processing, to delusional misidentification. Accordingly, even if our results tend to show a better performance for SZP in the familiarity detection, this apparent positive effect might eventually result in maladaptive behaviors and the formation of delusions.

## **CONCLUSION**

To the best of our knowledge, this work constitutes the first study of familiarity in SZP that relies on an identification task based on morph stimuli and reveals a hyper-familiarity effect whose intensity is correlated with positive symptoms in SZP. Thus, an increased familiarity, rather than a deficit in familiarity processing, could be proposed to support the difference of familiarity processing in SZP relative to HS. Nevertheless, this apparent performance could have important clinical consequences. This study clearly suggests the necessity of assessing the familiarity processing and a more systematic integration in the assessment of schizophrenia symptoms.

## REFERENCES

- Ameller A, Dereux A, Dubertret C, Vaiva G, Thomas P, Pins D. What is more familiar than I? Self, other and familiarity in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015;161(2-3):501-5.
- Angeli A, Davidoff J, Valentine T. Face familiarity, distinctiveness, and categorical perception. *Q J Exp Psychol (Hove).* 2008;61(5):690–707.
- Antonius D, Bruce KL, Moisa B, Sinclair SJ, Malaspina D, Trémeau F. Familiarity preference in schizophrenia is associated with ambivalent attitudes towards others. *Schizophr Res.* 2013;150(1):229-34
- Armann R, Bühlhoff I. Male and female faces are only perceived categorically when linked to familiar identities--and when in doubt, he is a male. *Vision Res.* 2012;63:69–80.
- Beale JM, Keil FC. Categorical effects in the perception of faces. *Cognition.* 1995;57(3):217–39.
- Bourget D, Whitehurst L. Capgras syndrome: a review of the neurophysiological correlates and presenting clinical features in cases involving physical violence. *Can J Psychiatry.* 2004;49(11):719–25.
- Boyer P, Phillips JL, Rousseau FL, Ilivitsky S. Hippocampal abnormalities and memory deficits: new evidence of a strong pathophysiological link in schizophrenia. *Brain Res Rev.* 2007;54(1):92–112.
- Caharel S, Bernard C, Thibaut F, Haouzir S, Di Maggio-Clozel C, Allio G, et al. The effects of familiarity and emotional expression on face processing examined by ERPs in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007;95(1-3):186–96.
- Capgras J, Reboul-Lachaux J. L'illusion des sosies dans un délire systématisé chronique. *Bull. Soc. Clin. Med. Ment.* 1923;6–16
- Carabellese F, Rocca G, Candelli C, Catanesi R. Mental illness, violence and delusional misidentifications: the role of Capgras' syndrome in matricide. *J Forensic Leg Med.* 2014;21:9–13.
- Courbon P, Fail G. Syndrome d'illusion de Frégoli et schizophrénie. *Bull Soc Clin Med Ment.* 1927;15:121–124.
- Danion JM, Rizzo L, Bruant A. Functional mechanisms underlying impaired recognition memory and conscious awareness in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(7):639–44.
- Darke H, Peterman JS, Park S, Sundram S, Carter O. Are patients with schizophrenia impaired in processing non-emotional features of human faces? *Front Psychol.* 2013;4:529.
- Daselaar SM, Fleck MS, Cabeza R. Triple dissociation in the medial temporal lobes: recollection, familiarity, and novelty. *J Neurophysiol.* 2006;96(4):1902–11.
- Diana RA, Yonelinas AP, Ranganath C. The effects of unitization on familiarity-based source memory: Testing a behavioral prediction derived from neuroimaging data. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition.* 2008;34(4):730–40.
- Edelstyn NMJ, Drakeford J, Oyebode F, Findlay C. Investigation of conscious recollection, false recognition and delusional misidentification in patients with schizophrenia. *Psychopathology.* 2003;36(6):312–9.
- Eichenbaum H, Yonelinas AP, Ranganath C. The Medial Temporal Lobe and Recognition Memory. *Annual Review of Neuroscience.* 2007;30(1):123–52.
- Fakra E, Salgado-Pineda P, Delaveau P, Hariri AR, Blin O. Neural bases of different cognitive strategies for facial affect processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 2008;100(1–3):191–205.
- Guillaume F, Guillem F, Tiberghien G, Martin F, Ganeva E, Germain M, et al. Use of the process dissociation procedure to study the contextual effects on face recognition in schizophrenia: Familiarity, associative recollection and discriminative recollection. *Psychiatry Research.* 2007;149(1–3):105–19.

- Irani F, Platak SM, Panyavin IS, Calkins ME, Kohler C, Siegel SJ, et al. Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. *Schizophr Res.* 2006;88(1-3):151–60.
- Joshua N, Rossell S. Configural face processing in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009;112(1-3):99–103.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261–76.
- Kee KS, Horan WP, Wynn JK, Mintz J, Green MF. An analysis of categorical perception of facial emotion in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006;87(1-3):228–37.
- Kiffel C, Campanella S, Bruyer R. Categorical perception of faces and facial expressions: the age factor. *Exp Aging Res.* 2005;31(2):119–47.
- Klein CA, Hirachan S. The Masks of Identities: Who’s Who? Delusional Misidentification Syndromes. *J Am Acad Psychiatry Law.* 2014;42(3):369–78.
- Krug A, Cabanis M, Pyka M, Pauly K, Kellermann T, Walter H, et al. Attenuated prefrontal activation during decision-making under uncertainty in schizophrenia: a multi-center fMRI study. *Schizophr Res.* 2014;152(1):176–83.
- Libby LA, Yonelinas AP, Ranganath C, Ragland JD. Recollection and Familiarity in Schizophrenia: A Quantitative Review. *Biological Psychiatry.* 2013;73(10):944–50.
- Maddock R., Garrett A., Buonocore M. Remembering familiar people: the posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience.* 2001;104(3):667–76.
- Marie A, Gabrieli JD, Vaidya C, Brown B, Pratto F, Zajonc RB, Shaw RJ. The mere exposure effect in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2001;27(2):297–303.
- Martin F, Baudouin JY, Tiberghien G, Franck N. Processing emotional expression and facial identity in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2005;134(1):43–53.
- Migo EM, Mayes AR, Montaldi D. Measuring recollection and familiarity: Improving the remember/know procedure. *Consciousness and Cognition.* 2012;21(3):1435–55.
- Montaldi D, Mayes AR. The role of recollection and familiarity in the functional differentiation of the medial temporal lobes. *Hippocampus.* 2010;20(11):1291–314.
- De Pauw KW, Szulecka TK. Dangerous delusions. Violence and the misidentification syndromes. *Br J Psychiatry.* 1988;152:91–6.
- Pollak SD, Kistler DJ. Early experience is associated with the development of categorical representations for facial expressions of emotion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(13):9072–6.
- Pomarol-Clotet E, Hynes F, Ashwin C, Bullmore ET, McKenna PJ, Laws KR. Facial emotion processing in schizophrenia: a non-specific neuropsychological deficit? *Psychol Med.* 2010;40(6):911–9.
- Qin P, Liu Y, Shi J, Wang Y, Duncan N, Gong Q, et al. Dissociation between anterior and posterior cortical regions during self-specificity and familiarity: a combined fMRI-meta-analytic study. *Hum Brain Mapp.* 2012;33(1):154–64.
- Ragland JD, Blumenfeld RS, Ramsay IS, Yonelinas A, Yoon J, Solomon M, et al. Neural correlates of relational and item-specific encoding during working and long-term memory in schizophrenia. *Neuroimage.* 2012;59(2):1719–26.
- Ramon M, Caharel S, Rossion B. The speed of recognition of personally familiar faces. *Perception.* 2011;40(4):437–49.
- Shin Y-W, Na MH, Ha TH, Kang D-H, Yoo S-Y, Kwon JS. Dysfunction in configural face processing in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008;34(3):538–43.
- Song Z, Jeneson A, Squire LR. Medial Temporal Lobe Function and Recognition Memory: A Novel Approach to Separating the Contribution of Recollection and Familiarity. *J Neurosci.* 2011;31(44):16026–32.

- Stretch V, Wixted JT. Decision rules for recognition memory confidence judgments. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 1998;24(6):1397–410.
- Trinkler I, King JA, Doeller CF, Rugg MD, Burgess N. Neural bases of autobiographical support for episodic recollection of faces. *Hippocampus*. 2009;19(8):718–30.
- Weiss AP, Goff DC, Duff M, Roffman JL, Schacter DL. Distinguishing familiarity-based from source-based memory performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;99(1-3):208–17.
- Yonelinas AP. Components of episodic memory: the contribution of recollection and familiarity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2001;356(1413):1363–74.
- Yonelinas AP, Aly M, Wang W-C, Koen JD. Recollection and familiarity: examining controversial assumptions and new directions. *Hippocampus*. 2010;20(11):1178–94.

## RESUME EN FRANÇAIS ET CONTRIBUTION PERSONNELLE

La familiarité est un aspect crucial de la reconnaissance qui peut être perturbé chez les patients atteints de schizophrénie (SCZ) et conduire à des troubles délirants. Cependant, il n'existe pas de recommandations sur la façon d'évaluer et de traiter les troubles de la familiarité dans la schizophrénie. Certaines études expérimentales ont étudié le traitement de la familiarité chez les SCZ mais ont abouti à des résultats variables, probablement en lien avec une hétérogénéité méthodologique. De plus, ces études ont évalué la familiarité dans le sens d'une diminution de la familiarité, mais n'ont pas testé la tendance des SCZ à considérer des stimuli inconnus comme familiers. En utilisant une tâche d'évaluation continue de la familiarité basée sur l'effet de perception catégorielle, l'objectif de cette étude était de déterminer si les SCZ présentent une hyper- ou une hypo-familiarité.

Pour cela, des stimuli de visages ont été présentés à 15 sujets sains et 15 SCZ. Ces stimuli consistaient en des morphes d'images de visages inconnus et de visages qui étaient personnellement familiers aux participants. Le pourcentage du visage familier contenu dans le morph variait de 5 à 95%. Les participants devaient appuyer sur un bouton lorsqu'ils considéraient le visage présenté comme familier.

Les principaux résultats ont révélé un pourcentage plus élevé de réponses de familiarité des SCZ par rapport aux sujets sains pour les stimuli avec peu de familiarité dans le morph et un seuil de familiarité plus faible, suggérant un trouble d'hyper-familiarité chez les SCZ. De plus, l'intensité de cette «hyper-familiarité» était corrélée aux symptômes positifs. Ces résultats suggèrent clairement la nécessité d'une intégration plus systématique de l'évaluation de la familiarité dans les évaluations des symptômes de la schizophrénie.

Ma contribution dans cette étude a été :

- Le développement d'un paradigme, spécifiquement dédiée à cette étude,
- Le recrutement des participants et la passation de la tâche,
- L'analyse des données et l'interprétation des résultats
- La rédaction de l'article, version initiale puis finale après retours de co-auteurs.





## **9. PREVENTION DE LA VIOLENCE DANS LA SCHIZOPHRENIE: POURQUOI LES TROUBLES DE LA FAMILIARITE RESTENT-ILS SI PEU FAMILIERS ?**

---

L'étude précédente a permis de montrer l'existence d'une altération du sentiment de familiarité chez les patients souffrant de schizophrénie. Nous avons souhaité examiner les conséquences des troubles de la familiarité chez ces patients sur le risque de violence.

A partir de la description du cas clinique d'un patient ayant commis un homicide dans un contexte délirant de trouble de la familiarité, nous avons mis en évidence le risque de geste violent grave associé aux syndromes délirants d'identification, et la nécessité de les dépister de manière plus systématique pour en assurer la prise en charge.

Cette lettre a fait l'objet d'une publication dans une revue scientifique internationale à comité de lecture (*Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*).



## ARTICLE 3

---



### **Preventing of violence in schizophrenia: why do delusional familiarity disorders remain so unfamiliar ?**

Mathilde HORN, Pierre THOMAS, Delphine PINS

Australian and New Zealand Journal of Psychiatry (2016) 50(12):1209

# **PREVENTING OF VIOLENCE IN SCHIZOPHRENIA: WHY DO DELUSIONAL FAMILIARITY DISORDERS REMAIN SO UNFAMILIAR?**

---

Mathilde HORN<sup>1-2</sup>, Pierre THOMAS<sup>1-2</sup>, Delphine PINS<sup>1</sup>

1. Univ. Lille, CNRS UMR 9193, Laboratoire de Sciences Cognitives et Sciences Affectives (SCALab), Lille - France

2. CHU Lille, Clinique de Psychiatrie, CURE, Lille – France

**To the editor:** Delusional misidentification syndromes (DMS) are psychopathologic phenomena that carry the delusional belief of misidentification of familiar persons or objects and the conviction that they have been replaced or transformed. They may occur in a variety of psychiatric and medical conditions,<sup>1</sup> but they appear to be strongly associated with schizophrenia.<sup>2</sup> Several authors have highlighted that these syndromes should merit distinct identification and approaches because of their potential for dangerous behaviour.<sup>3-5</sup> Nevertheless, today, there are still no formal guidelines for delineating the standards of assessment for these syndromes that continue to be rarely diagnosed by psychiatrists.<sup>3,5</sup> We present a case of a patient who developed a DMS which led him to kill the delusional misidentified person.

**Case report.** Mr. P. is a 28-year-old man with an 8-year history of DSM-V defined paranoid schizophrenia and a history of 5 hospital admissions for acute psychotic episodes following treatment interruption. Significant clinical improvement was systematically observed after the re-introduction of antipsychotic treatment.

Mr. P. killed his neighbour. The homicide took place in the stairwell; Mr. P. severely struck his neighbour with dumbbells and eventually killed him. He had no prior criminal history. About one year before the homicide, Mr. P. once more discontinued his treatment.

Mr. P. was incarcerated and then rapidly transferred to a hospitalization unit for inmate patients because of delusions of persecution and disorganized thought processes. During the hospitalization, he explained that on the day of the homicide, he met his neighbour in the stairwell and realized that this person was not his neighbour but an impostor. He heard voices ordering him to kill the impostor, which he did. He acknowledged that the impostor assumed the same physical appearance as his neighbour. He was unable to pinpoint the exact differences between the impostor and his neighbour, but he was convinced that his real neighbour had been killed by the impostor who was a dangerous person, and therefore, should be eliminated. The laboratory tests and head scan completed during the hospitalization provided normal results.

The psychopathology of Mr. P. is consistent with Capgras syndrome—a typical case of DMS—involving his neighbour. It is known that patients with DMS usually misidentify those who are emotionally or geographically close to them.<sup>6</sup> The mechanisms by which these patients become violent is multifactorial, but hostility and paranoid ideations are often present in patients with DMS, which likely plays a critical role in the occurrence of aggressive behaviour.

DMS is rarely diagnosed<sup>5</sup>, but it likely occurs more frequently than thought.<sup>7</sup> In 1992, Silva reported that relatively little attention had been given to the issue of dangerousness in patients with DMS and suggested a systematic screening of misidentification syndromes to assess the degree of dangerousness of psychotic individuals.<sup>6</sup> More than 20 years later, the conclusions remain the same: special attention should be given to DMS, and these syndromes should be incorporated into assessments of dangerousness.<sup>4,5,8</sup>

In the actual context, where the relationship between violence and psychiatric disorders remain a complicated and much debated subject, numerous studies have tried to shed light on the risk factors of violence in schizophrenia. Although numerous factors have been identified, DMS remains unfamiliar to psychiatrists. We would like to draw attention to these familiarity disorders because of their medico-legal consequences and their role in the assessment of illness severity. We think that a greater consideration for these disorders could help to prevent some acts of violence in delusional patients, and it may ultimately contribute to an improvement in the therapeutic care of such patients.

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

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

## REFERENCES

1. Edelstyn NM, Oyebode F. A review of the phenomenology and cognitive neuropsychological origins of the Capgras syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(1):48-59.
2. Lykouras L, Typaldou M, Mourtzouchou P, Oulis P, Koutsaftis C, Dokianaki F, Michalopoulou PG, Havaki-Kontaxaki M, Christodoulou C. Neuropsychological relationships in paranoid schizophrenia with and without delusional misidentification syndromes. A comparative study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(6):1445-8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.04.012.
3. Bourget D, Whitehurst L. Capgras syndrome: a review of the neurophysiological correlates and presenting clinical features in cases involving physical violence. *Can J Psychiatry*. 2004;49(11):719-25.
4. Carabellese F, Rocca G, Candelli C, Catanesi R. Mental illness, violence and delusional misidentifications: the role of Capgras' syndrome in matricide. *J Forensic Leg Med*. 2014;21:9-13. doi: 10.1016/j.jflm.2013.10.012.
5. Klein CA, Hirachan S. The masks of identities: who's who? Delusional misidentification syndromes. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2014;42(3):369-78.
6. Silva JA, Leong GB, Weinstock R. The dangerousness of persons with misidentification syndromes. *Bull Am Acad Psychiatry Law*. 1992;20(1):77-86.
7. De Pauw KW, Szulecka TK. Dangerous delusions. Violence and the misidentification syndromes. *Br J Psychiatry*. 1988;152:91-6.
8. Silva JA, Leong GB, Weinstock R. Regarding Delusional Misidentification Syndromes. *Psychiatry (Edgmont)*. 2006;3(12):10.



## **RESUME EN FRANÇAIS ET CONTRIBUTION PERSONNELLE**

A partir de la description du cas clinique d'un patient ayant commis un homicide dans un contexte délirant de trouble de la familiarité, nous avons mis en évidence le risque de geste violent grave associé aux syndromes délirants d'identification, et la nécessité de les dépister de manière plus systématique pour en assurer la prise en charge.

Ma contribution dans cette étude a été :

- L'analyse sémiologique du cas clinique,
- La rédaction de la lettre.

## **10. LES SYNDROMES DELIRANTS D'IDENTIFICATION : UN FACTEUR DE RISQUE DE VIOLENCE ? REVUE DE LITTERATURE A PARTIR D'ETUDES DE CAS**

---

La troisième étude de ce travail avait pour objectif de recenser de façon plus systématique l'association entre les troubles de la familiarité et la survenue de gestes violents.

Le cas du patient décrit dans notre lettre a en effet attiré notre attention sur le risque de survenue de geste violent chez les patients présentant un syndrome délirant d'identification. Ce risque avait déjà été rapporté par plusieurs auteurs dans la littérature, néanmoins les publications sur le sujet restent rares.

Dans cette étude, nous avons donc réalisé une revue systématique de la littérature des descriptions de cas de patients ayant commis des gestes violents dans un contexte de syndrome délirant d'identification. Nous avons mis en évidence des caractéristiques communes à ces situations : les gestes violents décrits étaient principalement associés à un syndrome de Capgras s'inscrivant dans le cadre d'un trouble schizophrénique, souvent graves (avec plusieurs cas d'homicides), non planifiés, commis sur la famille ou l'entourage proche du patient et associés à des idées délirantes évoluant généralement depuis plusieurs années.

Cette étude est actuellement soumise pour publication dans une revue scientifique à comité de lecture (*L'Encéphale*).



# ARTICLE 4



## Les syndromes délirants d'identification : un facteur de risque de violence ?

### Revue de littérature à partir d'études de cas

Mathilde Horn, Delphine Pins, Guillaume Vaiva, Pierre Thomas, Thomas Fovet, Ali Amad.

*L'Encéphale. En révision*

# LES SYNDROMES DÉLIRANTS D'IDENTIFICATION : UN FACTEUR DE RISQUE DE VIOLENCE ?

## REVUE DE LITTÉRATURE À PARTIR D'ÉTUDES DE CAS

---

### DELUSIONAL MISIDENTIFICATION SYNDROMES: A RISK FACTOR OF VIOLENCE?

#### LITERATURE REVIEW OF CASE REPORTS

Mathilde **Horn**<sup>1,2,\*</sup>, Delphine **Pins**<sup>1,2</sup>, Guillaume **Vaiva**<sup>1,2</sup>, Pierre **Thomas**<sup>1,2</sup>, Thomas **Fovet**<sup>1,2</sup>,  
Ali **Amad**<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Univ. Lille, CNRS, UMR 9193 - SCALab - Sciences Cognitives et Sciences Affectives, F-59000  
lille, France.

<sup>2</sup> CHU Lille, Clinique de Psychiatrie, CURE, F-59000 Lille, France.

\* Corresponding author.

E-mail address: horn.mathilde@gmail.com

Postal address: Centre Hospitalier Universitaire de Lille (CHU Lille), Hôpital Fontan, F-59037  
Lille, France

## **ABSTRACT**

**Objectives:** Delusional misidentification syndromes (DMS) correspond to the delusional belief of misidentification of familiar persons or objects and to the conviction that they have been replaced or transformed. Several cases of patients who developed violent behavior while suffering from DMS have been published. This led some authors to consider patients with DMS at risk of violence. However, only few studies have focused on the potential relationship between violence and DMS. The aim of our study was to explore this relationship, with a literature review of published cases of patients having committed violent acts associated to DMS.

**Methods:** A systematic literature search was conducted on PubMed up to January 2017 using the following terms combination “misidentification” and “violence.” 15 cases of patients with DMS who had committed violent acts were identified. The data from these descriptions were analyzed and synthesized.

**Results:** Most of the patients were men, with diagnosis of schizophrenia and Capgras syndrome. Acts of violence were severe with a relatively high number of murders, or attempted murders. For half of patients, these violent acts were perpetrated with weapons. Victims were regularly family members of the patients and the assaults were usually not planned. Delusional syndromes often progressed for several years. Importantly, substance abuse, which is known to increase the risk of violence in patients with schizophrenia, was only observed in 2 patients.

**Conclusions:** DMS are associated with several risk factors of violence, such as a diagnosis of schizophrenia, specific delusions including megalomania, persecution, negative affects and identified targets. Despite this risk for severe violence, there are no existing guidelines on how to assess and treat DMS in schizophrenia. Accordingly, we propose (1) the establishment of formal diagnostic criteria, (2) the development of rigorous research on these syndromes, and (3) the integration of DMS in assessment of violence risk in schizophrenia patients.

**Mots clés** : syndromes délirant d'identification ; violence, schizophrénie

**Keywords** : delusional misidentification syndromes ; violence, schizophrenia

## **INTRODUCTION**

### **Les syndromes délirants d'identification (SDI)**

La familiarité correspond au sentiment d'avoir déjà perçu un stimulus, indépendamment de la capacité à restituer le contexte dans lequel ce stimulus a été initialement rencontré (Montaldi and Mayes, 2010; Yonelinas, 2001; Yovel and Paller, 2004). Le sentiment de familiarité peut ainsi être perçu même si le stimulus n'est pas clairement identifié. Dans le contexte fréquent de la familiarité pour les personnes, ce sentiment est primordial pour déterminer immédiatement si une personne rencontrée est connue ou non (Verstichel, 2001). Des altérations du sentiment de familiarité ont été décrites dans le cadre de troubles neurologiques, telles que l'épilepsie, ou l'hyperfamiliarité pour les visages (Devinsky et al., 2010; Negro et al., 2015), mais aussi dans certains troubles psychiatriques, notamment à travers les syndromes délirants d'identification (SDI ; Christodoulou, 1976; Devinsky, 2009).

Les SDI sont définis comme un ensemble de signes et symptômes au cours desquels les patients présentent des idées délirantes fondées sur une erreur d'identification de personnes, de lieux ou d'objets, les amenant à croire en l'existence de doubles (Bourget and Whitehurst, 2004; Carabellese et al., 2014a; Klein and Hirachan, 2014). Le terme de délire d'identification a initialement été proposé par Christodoulou pour désigner les principaux SDI de personnes : le syndrome de Capgras, le syndrome de Frégoli, le syndrome des doubles subjectifs, le délire d'intermétamorphose (Christodoulou, 1976). Ces syndromes sont fréquemment associées avec d'autres symptômes, tels que la dépersonnalisation la déréalisation et le sentiment de persécution, ce qui a amené de nombreux auteurs à davantage les considérer comme des syndromes que des symptômes (Cipriani et al., 2013; Dinwiddie and Yutzy, 1993; Silva et al., 1992).

### **Classification des syndromes délirants d'identification**

Il n'existe pas de consensus en ce qui concerne la classification des SDI. Toutefois, il a pu être proposé de les classer selon l'étiologie supposée (Courbon and Tusques, 1932), ou selon le type de perturbation du sentiment de familiarité, c'est-à-dire en distinguant les



syndromes construits sur la base d'une hypofamiliarité, et ceux basés sur une hyperfamiliarité (Christodoulou et al., 2009). Le **tableau 1** résume les principaux syndromes décrits selon cette classification.

**Tableau 1** : Syndromes délirants d'identification (adapté de Devinsky, 2009)

	<b>Thème</b>	<b>Nom du syndrome délirant</b>	<b>Caractéristiques cliniques</b>
HYPO-FAMILIARITE	Personnes	<b>Capgras</b>	Personnes familières considérées comme des imposteurs
		<b>Trouble d'identification du soi</b>	Trouble de sa propre reconnaissance dans le miroir
	Lieux	<b>Capgras pour les lieux</b>	Lieux familiers considérés comme doubles d'autres lieux
		<b>Désorientation pour les lieux</b>	Lieu familial considéré comme un autre lieu
HYPER-FAMILIARITE	Personnes	<b>Frégoli</b>	Personne étrangère considéré comme familière
		<b>Intermétamorphose</b>	Echange d'identité entre personnes familière ou inconnue
		<b>Doubles subjectifs</b>	Transformation d'une personne en le patient lui même
	Lieux	<b>Paramnésie duplicative</b>	Un lieu existe simultanément à deux endroits

La majorité des SDI surviennent dans le cadre de troubles psychiatriques ou neurologiques (Carabellese et al., 2014a). Dans les classifications psychiatriques internationales, les SDI ne constituent pas des entités nosographiques spécifiques. Ils sont donc à rattacher aux différentes pathologies au sein desquelles ils peuvent s'inscrire (Klein and Hirachan, 2014). La pathologie psychiatrique la plus fréquemment associée aux SDI est la schizophrénie. Ces syndromes sont aussi régulièrement observés en association avec des troubles neuro-dégénératifs, comme la démence d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson (Ismail et al., 2012; Roane et al., 1998). Des cas de SDI ont également été décrits dans des contextes de pathologie infectieuse, métabolique ou des intoxications. Une revue de littérature publiée en 1991, détaille les pathologies ou troubles au cours desquels un SDI peut survenir (Förstl, Almeida, Owen, Burns, & Howard, 1991, voir **tableau 2**).

**Tableau 2 :** Troubles non neuro-psychiatriques ayant été identifiés dans les cas de syndromes délirants d'identification (à partir de Förstl et al., 1991).

<b>Pathologies infectieuses</b>	Pneumonie Tuberculose SIDA Neurocysticercose
<b>Troubles cardiovasculaires</b>	Hypertension artérielle Infarctus du myocarde Anémie
<b>Troubles endocriniens</b>	Hypothyroïdie, tumeurs thyroïdiennes Pseudohypoparathyroïdie Tumeur pituitaire Diabète Hypoglycémie
<b>Intoxications</b>	Amphétamines Phénytoïne Digoxine Amitriptyline Disulfirame
<b>Autres</b>	Electroconvulsivothérapie Encéphalopathie hépatique Syndrome de Klinefelter (47.XXY) Malnutrition

## Prévalence des syndromes délirants d'identification

Les SDI sont souvent considérés comme rares. Ils concerneraient entre 1 et 4% des patients hospitalisés en psychiatrie (Klein and Hirachan, 2014). Pour certains auteurs, ces syndromes affecteraient 4% des patients souffrant de troubles psychotiques (Bourget and Whitehurst, 2004; Carabellese et al., 2014a). Néanmoins, la prévalence exacte des SDI est difficile à évaluer du fait de l'absence de critères diagnostiques, et de l'absence de dépistage systématique en pratique clinique courante. Un certain nombre d'auteurs s'entendent sur le fait que les SDI sont sous-diagnostiqués (Bourget and Whitehurst, 2004; Förstl et al., 1991; Klein and Hirachan, 2014; Silva et al., 1995).

## Un facteur de risque de violence ?

L'association entre troubles psychotiques et violence a longtemps été débattue. La violence est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme « l'utilisation intentionnelle de la force physique, de menaces à l'encontre des autres ou de soi-même,

contre un groupe ou une communauté, qui entraîne ou risque fortement d'entraîner un traumatisme, des dommages psychologiques, des problèmes de développement ou un décès » (Organisation mondiale de la Santé, 2002). Les comportements violents regroupent donc une grande variété d'actes, comme frapper une personne, casser des objets, menacer avec une arme, etc. Plusieurs études ont tenté d'évaluer le risque de violence des patients souffrant de schizophrénie par rapport à la population générale, mettant en évidence des résultats hétérogènes (Fazel et al., 2009b; Hodgins, 2001; Joyal et al., 2007). S'il semble aujourd'hui admis que les patients présentant des syndromes délirants sont plus à risque de commettre des gestes violents, la dangerosité des patients souffrant de schizophrénie reste majoritairement attribuable aux abus ou dépendances aux substances psychoactives (Fazel et al., 2009b) et principalement l'alcool, le cannabis et les benzodiazépines (Fazel et al., 2009a; Thomas et al., 2016). D'autres facteurs de risque de violence ont été identifiés (voir **tableau 3**). Cependant, à l'exception des abus et dépendances, les recherches concernant les relations entre facteurs de risque cliniques et violence n'ont pas toujours abouti à des résultats concordants (Haute Autorité de Santé, 2011). De plus, ces facteurs de risque doivent coexister pour être associés à un accroissement significatif de l'incidence de la violence. Ainsi, le diagnostic de schizophrénie est associé à un risque légèrement plus important de comportement violent par rapport à la population générale, mais ce risque reste bien moins important que celui associé aux consommations de substances psychoactives.

Plusieurs cas de patients ayant réalisé des gestes de violence dans des contextes de SDI sont décrits dans la littérature internationale (par exemple, Carabellese et al., 2014; Comparelli et al., 2014; Reeves and Liberto, 2006), suggérant une relation potentielle entre SDI et comportements violents (Bourget and Whitehurst, 2004; Klein and Hirachan, 2014). Pour autant, aucune revue systématique de la littérature ne s'est attachée à explorer le lien entre SDI et antécédent judiciaire ou type d'agression (Klein and Hirachan, 2014). Nous nous proposons ici d'étudier les cas de patients ayant commis des gestes de violence associés à des SDI afin d'en dégager des caractéristiques communes. L'objectif est d'identifier les principaux facteurs de risques de violence qui peuvent être associés aux comportements de violence dans les situations de SDI.

**Tableau 3 :** Résumé des facteurs de risque et signes d’alerte de passage à l’acte violent chez un patient souffrant de troubles psychiatriques (adapté de l’HAS)

<b>Facteurs généraux</b>	<b>Facteurs spécifiques</b>
<p><b>Facteurs sociodémographiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge jeune &lt; 40 ans</li> <li>- Genre masculin</li> <li>- Statut économique précaire</li> <li>- Faible niveau d’éducation</li> <li>- Célibat</li> </ul>	<p><b>Diagnostic actuel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schizophrénies de forme paranoïde</li> <li>- Comorbidité type abus ou dépendance aux substances psychoactives</li> <li>- Comorbidité type personnalité antisociale</li> </ul>
<p><b>Antécédents</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédents personnels et familiaux judiciaires, de violence envers autrui ou d’incarcération</li> <li>- Antécédents d’abus ou de dépendance à l’alcool</li> <li>- Antécédents de « troubles des conduites » dans l’enfance ou à l’adolescence</li> <li>- Antécédents de victimisation</li> <li>- Retard mental</li> </ul>	<p><b>Symptômes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idées délirantes fixées sur des tiers (ex: persécution) plus ou moins associées à des injonctions hallucinatoires</li> <li>- Idées hétéro-agressives avec menaces de passage à l’acte</li> <li>- Fascination pour les armes</li> <li>- Méfiance et réticence</li> <li>- Participation émotionnelle intense</li> <li>- Impulsivité</li> </ul>
<p><b>Facteurs contextuels</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Être victime de violence dans l’année</li> <li>- Divorce ou séparation dans l’année</li> <li>- Sans emploi dans l’année</li> </ul>	<p><b>Facteurs liés aux soins</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Défaut d’accès aux soins</li> <li>- Dénier des troubles et faiblesse de l’<i>insight</i></li> <li>- Longue durée de psychose non traitée</li> <li>- Rupture du suivi psychiatrique</li> <li>- Non-observance médicamenteuse</li> <li>- Insuffisance du suivi au décours immédiat d’une hospitalisation</li> </ul>

## MÉTHODE

Nous avons réalisé en janvier 2017 une recherche bibliographique des études de cas de patients ayant commis un geste violent dans un contexte de SDI. Les articles ont été sélectionnés à partir d’une recherche systématique sur mots-clés « misidentification » et « violence » dans la base de données électronique PubMed. Nous avons ensuite appliqués les critères d’exclusion suivants : articles rédigés en langue autre qu’anglaise, articles portant sur un sujet autre que les DMS, articles n’incluant pas de description de cas de patient, articles non disponibles après tentative de contact de l’auteur.

La recherche à partir de la base de données PubMed selon les critères de sélection a permis de retenir 26 articles. L'application des critères d'exclusion a abouti à la sélection de 9 articles, portant sur 15 descriptions de patients. Nous avons collecté les informations issues de ces descriptions afin de caractériser le plus précisément ces patients (voir **tableau 4**). Parallèlement aux articles portant sur des cas cliniques de geste violent commis dans des contextes de SDI, 2 articles proposaient des synthèses de la littérature sur le sujet (Bourget and Whitehurst, 2004; Klein and Hirachan, 2014), 1 article intégrait la comparaison de 2 groupes de patients avec et sans SDI (Silva et al., 1995). Il est à noter que plus des 2/3 des articles ont été publiés avant l'année 2000.

**Tableau 4** : Articles inclus portant sur des descriptions de cas de gestes violents commis dans des contextes de syndrome délirant d'identification

TITRE D'ARTICLE	AUTEURS ET DATES	SYNDROME DELIRANT	GESTE VIOLENT COMMIS
Capgras Syndrome and Dangerousness	Silva et al. 1989	4 cas syndrome de Capgras	3 agressions par arme sur membre de la famille 1 agression sur membre de la famille
The dangerousness of persons with misidentification syndromes.	Silva et al. 1992	1 cas syndrome de Capgras 1 cas syndrome de Frégoli	Agression par arme sur membre de la famille Agression par arme sur un voisin
A Cognitive Model of Dangerous Delusional Misidentification Syndromes	Silva et al. 1994	2 cas syndrome de Capgras	Agression sur membre de la famille
Psychiatric factors associated with dangerous misidentification delusions	Silva et al. 1995	1 cas syndrome de Capgras	Agression sur membre de la famille
'Alice in Wonderland' syndrome as a precursor of delusional misidentification syndromes	Takaoka et al. 2001	1 cas syndrome de Capgras	Matricide
Suicide Associated With the Antichrist Delusion	Reeves et al. 2006	1 cas syndrome de Capgras inversé (étrangeté pour soi-même)	Suicide par arme blanche
A case of rapid conversion to psychosis of delusional misidentification [...]	Comparelli et al. 2014	1 cas syndrome des doubles subjectifs	Violence dans un contexte de déréalisation
Mental illness, violence and delusional misidentifications: The role of Capgras' syndrome in matricide	Carabellese et al. 2014	2 cas syndrome de Capgras	Agressions par arme sur membre de la famille
Fregoli Syndrome: An Underrecognized Risk Factor for Aggression in Treatment Settings	Ashraf et al. 2016	1 cas syndrome de Frégoli	Agressions sur des soignants

## **RÉSULTATS**

### **Prévalence du syndrome de Capgras**

Un syndrome de Capgras a été retrouvé pour 12 des 15 patients, les 3 patients restant présentaient un syndrome de Frégoli et un syndrome des doubles subjectifs. Concernant le syndrome de Capgras, il est difficile de déterminer si cette surreprésentation est liée au risque plus élevé de violence dans le syndrome de Capgras que dans les autres types de syndromes délirants, et/ou à une détection plus fréquente du syndrome de Capgras comparativement aux autres syndromes. D'une part, plusieurs auteurs ont décrit le fait que le syndrome de Capgras, très fréquemment associé à une hostilité envers la personne mal-identifiée et à un vécu de persécution, contribue de manière importante au risque de passage à l'acte (Bourget and Whitehurst, 2004; Klein and Hirachan, 2014). D'autre part, plusieurs descriptions de groupes de patients avec SDI ont mis en évidence une prévalence plus élevée du syndrome de Capgras comparativement aux autres SDI (Silva et al., 1995, 1992). Le syndrome de Capgras est le délire d'identification le mieux connu par les psychiatres, le plus fréquemment décrit et le plus étudié. Il est donc possible que ce syndrome soit plus facilement diagnostiqué que d'autres types de syndromes tels que le syndrome de Frégoli, d'intermétamorphose ou des doubles subjectifs (Bourget and Whitehurst, 2004; Carabellese et al., 2014a).

### **Association au diagnostic de schizophrénie**

Treize des 15 cas concernaient des patients de sexe masculin. Pour 11 de ces patients le diagnostic principal retenu était celui de schizophrénie, 2 patients présentaient des épisodes psychotiques non précisés. Les 2 patients restant présentaient un état maniaque et une intoxication aiguë au toluène. Les gestes violents commis dans des contextes de SDI concerneraient donc plus fréquemment des hommes, souffrant de schizophrénie et présentant un syndrome de Capgras. La prévalence élevée du diagnostic de schizophrénie parmi les patients souffrant de SDI apparaît cohérente avec les données de la littérature (Carabellese et al., 2014a; Klein and Hirachan, 2014).

## Caractérisation des gestes violents

Les gestes violents rapportés dans ces études de cas étaient pour la plupart des gestes de violence grave, commis sur des personnes de l'entourage proche, et souvent sur les membres de la famille des patients. Pour 7 des 15 cas, il s'agissait de violence par arme, et pour 9 patients, les victimes étaient le père ou la mère des patients. La consommation de substances psychoactives, connue pour favoriser le risque de passage à l'acte en population générale, mais également chez les patients souffrant de schizophrénie (Fazel et al., 2009b), n'était mise en évidence que pour 2 des 15 cas. Au total, il s'agissait donc de gestes violents graves, commis dans un contexte délirant, sur des personnes proches du patient et non nécessairement associés à une prise de toxique. Cette description correspond aux gestes commis par les patients souffrant de schizophrénie dits « late-starter » selon une catégorisation proposée pour rendre compte de l'hétérogénéité de l'association entre schizophrénie et violence (Hodgins, 2008; Hodgins et al., 2013). Ces patients « late-starter » présentent un diagnostic de schizophrénie, sans antécédent de violence, et commettent un geste de violence grave en lien avec une production délirante, souvent après des années d'évolution de la pathologie (Hodgins, 2008). Ils s'opposent ainsi aux patients dits « early-stater », plus nombreux, et pour lesquels les gestes de violence débutent avant que ne soit posé le diagnostic de schizophrénie, ces gestes violents étant souvent moins sévères, associés à une personnalité antisociale et influencés par les consommations de toxiques (Hodgins, 2008).

Les gestes violents commis par les patients présentant un SDI semblent donc correspondre à un type de violence définie et connue notamment chez les patients souffrant de schizophrénie. D'autres études seraient nécessaires pour identifier un caractère spécifique à ces gestes, par rapport notamment à ceux s'inscrivant dans d'autres types de syndromes délirants. A notre connaissance, une seule étude a comparé la sévérité des symptômes psychiatriques grâce à la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS; Overall et Gorham, 1962), les antécédents de violence et les diagnostics associés, dans deux groupes de 25 patients avec ou sans SDI (Silva et al., 1995). Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence entre les 2 groupes en termes de gestes violents, sauf pour les gestes commis



avec une arme, qui étaient retrouvés de manière plus fréquente dans le groupe de patients sans SDI. En ce qui concerne les symptômes psychiatriques, les auteurs de cette étude ont retrouvé des différences significatives entre les 2 groupes sur les sous-scores de la BPRS (idées de grandeur, contenu inhabituel de la pensée, excitation, hostilité et désorganisation intellectuelle) avec des scores plus importants dans le groupe des patients présentant un SDI. Pour ces auteurs, les patients ne présentant pas de SDI auraient de meilleures capacités d'organisation, et un meilleur contact à la réalité et seraient donc plus en mesure de planifier et organiser un geste de violence que les patients présentant un SDI (Silva et al., 1995). Parmi les descriptions de cas que nous avons recueillies, seuls 2 des 15 patients avaient planifié leur passage à l'acte. Pour reprendre l'hypothèse précédemment décrite, ce défaut de planification pourrait donc être lié à la désorganisation intellectuelle associée au SDI. Néanmoins, cette hypothèse est issue d'une étude unique sur le sujet. Pour d'autres auteurs, l'impulsivité et la désorganisation pourraient au contraire faciliter la survenue des gestes violents graves (Klein and Hirachan, 2014). La réalisation de nouvelles études semble donc indispensable pour envisager des hypothèses théoriques.

### **Facteurs de risque de passage à l'acte**

Pour les patients présentant un SDI, les facteurs de risque de violence sont ceux de la population générale, ainsi que des facteurs plus spécifiquement associés à l'épisode délirant (Haute Autorité de Santé, 2011). En ce qui concerne les cas cliniques de notre étude, parmi les facteurs de risque généraux, on retrouve essentiellement le sexe masculin (13/15) et l'âge jeune (moyenne = 33 ans). Concernant les antécédents de violence, seul un patient avait déjà présenté un geste de violence indépendamment d'un contexte délirant. Parmi les facteurs de risque spécifiques, on retrouve le diagnostic de schizophrénie (11/15), une symptomatologie psychotique positive, des idées délirantes de persécution et de mégalomanie, une méfiance, une participation émotionnelle intense.

### **Place du syndrome dans l'évolution de la maladie**

Pour 2 des 15 descriptions de cas, les gestes violents ont été révélateurs de la maladie. Pour ces 2 patients, le diagnostic de schizophrénie ou d'épisode délirant n'a été

posé qu'après la survenue du passage à l'acte. Pour les 13 autres cas, le trouble évoluait depuis plusieurs années, et le passage à l'acte violent est survenu après une longue période d'évolution du trouble. Pour certains auteurs, le risque de violence associé à un trouble délirant serait le plus important au moment du premier épisode psychotique (Carabellese et al., 2014a). Il s'agit ici du cas des 2 patients pour lesquels aucun trouble psychiatrique n'était connu avant le geste de violence. Cependant, pour d'autres auteurs, la plupart des patients commettant un geste violent en lien avec un SDI présenteraient un syndrome délirant évoluant depuis plusieurs années (Bourget and Whitehurst, 2004). La majorité des patients décrits dans cette étude présentaient effectivement un trouble délirant connu. Dans cette situation, il est alors possible d'envisager qu'une recherche systématique des SDI chez les patients présentant un syndrome délirant puisse aider à la prévention de gestes violents graves.

### **Evolution des troubles**

A l'exception d'un patient placé en détention suite au geste commis (dans un contexte d'intoxication chronique au toluène), tous les patients ont été orientés vers le milieu hospitalier. La prise en charge des auteurs d'actes médico-légaux commis dans un contexte de trouble psychiatrique est très variable d'un pays à l'autre (Fovet et al., 2015). Toutefois, presque tous les cas décrits ont fait l'objet d'une prise en charge médicale, avec reconnaissance du syndrome délirant comme cause du passage à l'acte violent. Ces patients ont bénéficié d'un traitement médicamenteux par antipsychotique, parfois associé à un traitement thymorégulateur. Les antipsychotiques utilisés étaient variables. L'association à un thymorégulateur a été proposée pour 4 patients pour lesquels avait été posé le diagnostic de schizophrénie dysthymique ou d'épisode maniaque.

L'évolution des troubles a été marquée par une diminution de l'intensité du délire, mais avec la persistance d'idées délirantes d'identification pour 7 des 15 patients, ce qui s'explique probablement par la sévérité des tableaux cliniques décrits.

Il n'existe dans la littérature aucune recommandation pour le traitement (médicamenteux ou non) à privilégier dans la prise en charge des SDI. Les pratiques

consistent à traiter la pathologie associée et l'utilisation de traitements antipsychotiques apparaît donc incontournable. Dans les cas décrits, l'utilisation d'un traitement thymorégulateur était justifiée par le diagnostic d'un trouble de l'humeur associé. Néanmoins, devant la mégalomanie, l'intensité du vécu émotionnel, le risque de violence, et la résistance apparente aux traitements antipsychotiques retrouvés dans les cas cliniques que nous avons analysés, se pose la question d'un recours plus systématique aux traitements thymorégulateurs. D'autres études seraient nécessaires pour identifier les facteurs associés à la pharmaco-résistance des SDI et établir des recommandations de prise en charge.

Enfin, l'identification d'un SDI résistant au traitement médicamenteux doit impérativement faire évoquer une cause non psychiatrique (Carabellese et al., 2014a). Nous avons en effet reporté en introduction les multiples étiologies possibles de ces syndromes (voir **tableau 2**). Le recours plus systématique à des dosages biologiques ou à des examens d'imagerie, pourra améliorer la prise en charge des patients mais aussi la compréhension des mécanismes sous-tendant les SDI (Amad et al., 2016).

## **DISCUSSION**

Les cas cliniques de gestes violents commis dans des contextes de SDI que nous avons recensés dans cette revue de la littérature, nous ont permis de préciser les caractéristiques des passages à l'acte et les facteurs de risques de violence associés à ces syndromes. Il apparaît ainsi que ces gestes de violence sont principalement commis dans des contextes de syndrome de Capgras, survenant au cours d'un trouble schizophrénique. Ils sont souvent graves, non planifiés, commis sur la famille ou l'entourage proche du patient, et associés à des idées délirantes évoluant généralement depuis plusieurs années.

A travers ces descriptions de cas, nous constatons donc que les SDI sont associés à un certain nombre de facteurs de risque de passage à l'acte violent, tels que les idées délirantes de méfiance et réticence, de mégalomanie, de persécution, et un vécu émotionnel intense (Bo et al., 2011; Nolan et al., 1999). Il est à noter que la majorité de ces facteurs de risque

sont des facteurs de risque dynamiques, c'est-à-dire susceptibles d'être modifiés. Le risque de violence pourrait donc être réduit par une prise en charge adaptée ciblant les facteurs de risques identifiés.

Les SDI sont traités en fonction du diagnostic associé, par traitement médicamenteux antipsychotique, associé ou non à un traitement thymorégulateur. L'efficacité de ces traitements sur la participation affective semble être satisfaisante sur l'intensité des idées délirantes. Il est cependant régulièrement observé la persistance d'idées délirantes d'identification, laissant envisager des perspectives d'amélioration de prise en charge.

A partir de ces descriptions de cas identifiées, nous avons extrait des données communes permettant d'envisager une réflexion plus systématique sur ces situations cliniques. Il est cependant nécessaire de rappeler que ces données ne sont issues que de descriptions de cas, ne concernent qu'un faible nombre de patients, et sont principalement issues de publications anciennes. Il serait donc délicat de généraliser les données présentées ici. A l'inverse, l'objectif de cette revue était de montrer l'intérêt à porter à l'étude de ces cas, afin d'encourager la publication de nouveaux cas, et la réalisation d'études plus systématiques sur le sujet.

En effet, à travers cette revue, nous constatons que les SDI restent peu recherchés en pratique clinique. De plus, les descriptions de cas tendent à se raréfier dans la littérature internationale ces dernières années. Compte tenu du retentissement majeur des gestes violents commis, il semble primordial de poursuivre l'étude de ces syndromes notamment dans l'évaluation du risque de violence associé aux patients souffrant de schizophrénie.

## **PERSPECTIVES**

### **La nécessité de critères diagnostiques**

L'une des premières améliorations à envisager concerne l'utilisation de critères diagnostiques précis pour définir les SDI (Bourget and Whitehurst, 2004; Klein and Hirachan, 2014). Dans notre revue, nous avons constaté que les auteurs rapportant des cas de patients

présentant de tels syndromes se basent sur des définitions variables d'une publication à l'autre. Des critères diagnostiques sont donc nécessaires pour définir généralement les SDI, mais également pour le diagnostic de chaque syndrome (voir **tableau 1**). Il est par ailleurs probable que l'absence de critères diagnostiques précis pour l'évaluation des troubles de la familiarité ait contribué au nombre limité de travaux sur le sujet (Libby et al., 2013). En effet, plusieurs auteurs ayant étudié les SDI ont constaté que ces troubles ne sont pas aussi rares que ce que les données indiquent (Bourget and Whitehurst, 2004; Förstl et al., 1991; Klein and Hirachan, 2014; Silva et al., 1992). Des syndromes bien caractérisés par des critères diagnostiques précis pourront être plus facilement diagnostiqués et ainsi mieux étudiés.

### **La nécessité d'études systématiques sur le sujet**

Depuis de nombreuses années, plusieurs auteurs ont souhaité attirer l'attention sur la fréquence élevée des SDI parmi les patients auteurs d'homicides (Bourget and Whitehurst, 2004; Horn et al., 2016b; Silva et al., 1996, 1994). Pourtant, la littérature sur le sujet reste très limitée (Libby et al., 2013).

A notre connaissance, une seule étude a envisagé de comparer des patients présentant un SDI à un groupe de patients présentant un autre type de syndrome délirant (Silva et al., 1995). Si la démarche de cette étude semble intéressante, il existe plusieurs limites qui rendent l'interprétation des résultats délicate. Les critères d'inclusion des sujets ne sont pas renseignés, ni les modalités d'appariement des sujets entre les groupes. De plus, l'effectif reste faible, limitant la généralisation des données. Enfin, cette étude a été réalisée il y a plus de 20 ans, et la mise en place d'études similaires aujourd'hui pourrait permettre d'intégrer l'évaluation de marqueurs biologiques, ou d'imagerie, afin d'objectiver des spécificités liées aux SDI.

L'une des questions que soulève notre revue de littérature est de déterminer si les patients avec un SDI sont plus à risque de devenir violents que des patients comparables mais sans délire d'identification. Cette question n'est pas récente puisqu'elle avait déjà été soulevée il y a presque 30 ans par De Pauw et Szulecka (De Pauw and Szulecka, 1988). L'étude de Silva et al. réalisée en 1995 proposait une réponse puisqu'elle ne montrait pas

d'augmentation du risque de violence lorsque le délire portait sur un trouble de l'identification (Silva et al., 1995). Néanmoins aucune autre étude n'est venue par la suite confirmer ou infirmer ces résultats (Klein and Hirachan, 2014) alors que les différents cas cliniques décrits, ainsi que les conséquences médico-légales des actes de violence associés aux SDI, encouragent à la réalisation de nouvelles études (Carabellese et al., 2014a).

### **La nécessité d'intégrer ces troubles dans l'évaluation du risque de violence**

Le diagnostic le plus fréquemment retrouvé parmi les cas décrits est celui de schizophrénie. Les gestes violents graves commis dans un contexte de décompensation psychotique ne concernent qu'un faible nombre de patients souffrant de schizophrénie (Fazel et al., 2009b). Une possibilité d'améliorer la détection des situations à risque de passage à l'acte hétéroagressif chez les patients souffrant de schizophrénie pourrait donc être la recherche d'un SDI. Nous avons en effet montré que les SDI regroupent plusieurs facteurs de risque de violence. Dans cette optique, la recherche de signes en faveur d'un délire d'identification chez tout patient présentant un syndrome délirant mériterait d'être réalisée dans l'évaluation du risque de geste violent (Carabellese et al., 2014a).

Plusieurs pistes sont donc envisageables pour améliorer les connaissances sur les SDI. D'un point de vue clinique et très pratique, des questions simples peuvent être posées au patient présentant des idées délirantes afin de détecter de potentiels altérations du sentiment de familiarité. L'hypofamiliarité peut être explorée par des questions du type « Avez-vous déjà eu le sentiment qu'une personne de votre entourage vous était étrangère/ que quelque chose chez elle vous apparaissait différent/ qu'elle avait été remplacée par un sosie, un imposteur ? ». A l'inverse, des questions comme « Avez-vous déjà eu le sentiment d'être en présence d'une personne familière alors que vous n'aviez jamais rencontré cette personne ? » permettront de rechercher une hyperfamiliarité. Le recours régulier à ces questions simples devrait permettre de détecter de manière plus fréquente les patients présentant des SDI, ce qui constituerait une première étape pour la prise en charge spécifique de cette dimension et pour le développement de travaux sur ces syndromes.

## CONCLUSION

Les SDI sont fréquemment considérés comme des phénomènes anecdotiques et sont peu diagnostiqués en pratiques courante. La littérature sur le sujet apparait effectivement très limitée, la majorité des publications portant sur des descriptions de cas. Un certain nombre de ces cas concernent des gestes violents commis dans des contextes de SDI. Toutefois, la plupart de ces publications sont anciennes et le sujet reste actuellement très peu étudié. Les auteurs des rares travaux récents sur le sujet ont réaffirmé l'intérêt à porter à l'étude des altérations du sentiment de familiarité dans la schizophrénie et notamment dans l'évaluation de la dangerosité des patients qui souffrent de cette pathologie (Bourget and Whitehurst, 2004; Carabellese et al., 2014a; Horn et al., 2016b; Klein and Hirachan, 2014). Le recensement des cas présentés dans cette revue a permis de mettre en évidence le risque de violence induit par la présence des SDI et d'identifier des caractéristiques communes à ces situations cliniques. Ces caractéristiques confirment l'intérêt de développer des études systématiques sur le sujet dans l'optique de favoriser le diagnostic et d'améliorer la compréhension des mécanismes sous-jacents à ces troubles, pour enfin permettre des perspectives thérapeutiques adaptées.

**Déclaration des liens d'intérêt :** Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## RÉFÉRENCES

- [1] Yonelinas AP. Components of episodic memory: the contribution of recollection and familiarity. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2001;356:1363–74. doi:10.1098/rstb.2001.0939.
- [2] Yovel G, Paller KA. The neural basis of the butcher-on-the-bus phenomenon: when a face seems familiar but is not remembered. *Neuroimage* 2004;21:789–800. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.09.034.
- [3] Montaldi D, Mayes AR. The role of recollection and familiarity in the functional differentiation of the medial temporal lobes. *Hippocampus* 2010;20:1291–314. doi:10.1002/hipo.20853.
- [4] Verstichel P. Troubles de la reconnaissance des visages : reconnaissance implicite, sentiment de familiarité, rôle de chaque hémisphère | Académie nationale de médecine. *Bull Acad Natle Méd* 2001;185:537–53.
- [5] Devinsky O, Davachi L, Santchi C, Quinn BT, Staresina BP, Thesen T. Hyperfamiliarity for faces. *Neurology* 2010;74:970–4. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d5dc22.
- [6] Negro E, D’Agata F, Caroppo P, Coriasco M, Ferrio F, Celegghin A, et al. Neurofunctional Signature of Hyperfamiliarity for Unknown Faces. *PLoS One* 2015;10:e0129970. doi:10.1371/journal.pone.0129970.
- [7] Devinsky O. Delusional misidentifications and duplications: Right brain lesions, left brain delusions. *Neurology* 2009;72:80–7. doi:10.1212/01.wnl.0000338625.47892.74.
- [8] Horn M, D’Hondt F, Vaiva G, Thomas P, Pins D. Categorical perception of familiarity: Evidence for a hyper-familiarity in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2015;71:63–9. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.09.015.
- [9] Horn M, Thomas P, Pins D. Preventing violence in schizophrenia: Why do delusional familiarity disorders remain so unfamiliar? *Aust New Zeal J Psychiatry* 2016;50:1209–1209. doi:10.1177/0004867416649442.
- [10] Christodoulou GN. Delusional hyper-identifications of the Frégoli type. Organic pathogenetic contributors. *Acta Psychiatr Scand* 1976;54:305–14.
- [11] Bourget D, Whitehurst L. Capgras syndrome: a review of the neurophysiological correlates and presenting clinical features in cases involving physical violence. *Can J Psychiatry* 2004;49:719–25. doi:10.1177/070674370404901102.
- [12] Carabellese F, Rocca G, Candelli C, Catanesi R. Mental illness, violence and delusional misidentifications: The role of Capgras’ syndrome in matricide. *J Forensic Leg Med* 2014;21:9–13. doi:10.1016/j.jflm.2013.10.012.
- [13] Klein CA, Hirachan S. The masks of identities: who’s who? Delusional misidentification syndromes. *J Am Acad Psychiatry Law* 2014;42:369–78.
- [14] Cipriani G, Vedovello M, Ulivi M, Lucetti C, Di Fiorino A, Nuti A. Delusional Misidentification Syndromes and Dementia. *Am J Alzheimer’s Dis Other Dementias®* 2013;28:671–8. doi:10.1177/1533317513506103.
- [15] Dinwiddie SH, Yutzy S. Dangerous delusions? Misidentification syndromes and professional negligence. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1993;21:513–21.
- [16] Silva JA, Leong GB, Weinstock R. The dangerousness of persons with misidentification syndromes. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1992;20:77–86.
- [17] Courbon P, Tusques J. Identification délirante et fausse reconnaissance. *Ann Med Psychol (Paris)* 1932.
- [18] Christodoulou GN, Margariti M, Kontaxakis VP, Christodoulou NG. The delusional misidentification syndromes: strange, fascinating, and instructive. *Curr Psychiatry Rep* 2009;11:185–9.
- [19] Ismail Z, Nguyen M-Q, Fischer CE, Schweizer TA, Mulsant BH. Neuroimaging of delusions in



- Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* 2012;202:89–95. doi:10.1016/j.psychres.2012.01.008.
- [20] Roane DM, Rogers JD, Robinson JH, Feinberg TE. Delusional Misidentification in Association With Parkinsonism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:194–8. doi:10.1176/jnp.10.2.194.
- [21] Förstl H, Almeida OP, Owen AM, Burns A, Howard R. Psychiatric, neurological and medical aspects of misidentification syndromes: a review of 260 cases. *Psychol Med* 1991;21:905–10.
- [22] Silva JA, Leong GB, Weinstock R, Klein RL. Psychiatric factors associated with dangerous misidentification delusions. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1995;23:53–61.
- [23] Organisation mondiale de la Santé. Rapport mondial sur la violence et la santé. Geneve: 2002.
- [24] Hodgins S. The major mental disorders and crime: Stop debating and start treating and preventing. *Int J Law Psychiatry* 2001;24:427–46. doi:10.1016/S0160-2527(01)00077-2.
- [25] Fazel S, Långström N, Hjern A, Grann M, Lichtenstein P. Schizophrenia, Substance Abuse, and Violent Crime. *JAMA* 2009;301:2016. doi:10.1001/jama.2009.675.
- [26] Joyal CC, Putkonen A, Mancini-Marie A, Hodgins S, Kononen M, Boulay L, et al. Violent persons with schizophrenia and comorbid disorders: A functional magnetic resonance imaging study. *Schizophr Res* 2007;91:97–102. doi:10.1016/j.schres.2006.12.014.
- [27] Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes JR, Grann M. Schizophrenia and Violence: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med* 2009;6:e1000120. doi:10.1371/journal.pmed.1000120.
- [28] Thomas P, Amad A, Fovet T. Schizophrénie et addictions : les liaisons dangereuses. *Encephale* 2016;42:S18–22. doi:10.1016/S0013-7006(16)30218-4.
- [29] Haute Autorité de Santé. Dangersité psychiatrique : étude et évaluation des facteurs de risque de violence hétéro-agressive chez les personnes ayant des troubles schizophréniques ou des troubles de l'humeur. RAPPORT D'ORIENTATION DE LA COMMISSION D'AUDITION. 2011.
- [30] Comparelli A, Kotzalidis GD, Di Pietro S, Del Casale A, De Carolis A. A case of rapid conversion to psychosis of delusional misidentification associated with derealisation, verbal memory impairment and FDG-PET imaging abnormalities. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014;23:53–5. doi:10.1007/s00787-013-0420-z.
- [31] Reeves RR, Liberto V. Suicide associated with the Antichrist delusion. *J Forensic Sci* 2006;51:411–2. doi:10.1111/j.1556-4029.2006.00079.x.
- [32] Hodgins S. Violent behaviour among people with schizophrenia: a framework for investigations of causes, and effective treatment, and prevention. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2008;363:2505–18. doi:10.1098/rstb.2008.0034.
- [33] Hodgins S, Piatosa MJ, Schiffer B. Violence Among People with Schizophrenia: Phenotypes and Neurobiology. *Curr. Top. Behav. Neurosci.*, vol. 17, 2013, p. 329–68. doi:10.1007/7854\_2013\_259.
- [34] Fovet T, Thomas P, Adins C, Amad A. France's forensic psychiatry provision: the long and winding road. *The Lancet Psychiatry* 2015;2:e20. doi:10.1016/S2215-0366(15)00272-2.
- [35] Amad A, Cancel A, Fovet T. L'imagerie cérébrale en psychiatrie clinique : du diagnostic différentiel au machine learning. *Inf Psychiatr* 2016;92:277–84. doi:10.1684/ipe.2016.1475.
- [36] Bo S, Abu-Akel A, Kongerslev M, Haahr UH, Simonsen E. Risk factors for violence among patients with schizophrenia. *Clin Psychol Rev* 2011;31:711–26. doi:10.1016/j.cpr.2011.03.002.
- [37] Nolan KA, Volavka J, Mohr P, Czobor P. Psychopathy and Violent Behavior Among Patients With Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Psychiatr Serv* 1999;50:787–92. doi:10.1176/ps.50.6.787.
- [38] Silva JA, Harry BE, Leong GB, Weinstock R. Dangerous delusional misidentification and homicide. *J Forensic Sci* 1996;41:641–4.
- [39] Silva JA, Leong GB. A case of "subjective" Fregoli syndrome. *J Psychiatry Neurosci* 1991;16:103–5.

- [40] Silva JA, Leong GB, Garza-Treviño ES, Le Grand J, Oliva D, Weinstock R, et al. A cognitive model of dangerous delusional misidentification syndromes. *J Forensic Sci* 1994;39:1455–67.
- [41] Silva JA, Leong GB, Rhodes LJ, Weinstock R. A new variant of “subjective” delusional misidentification associated with aggression. *J Forensic Sci* 1997;42:406–10.
- [42] Silva JA, Leong GB, Weinstock R, Sharma KK, Klein RL. Delusional misidentification syndromes and dangerousness. *Psychopathology* 1994;27:215–9.
- [43] Libby LA, Yonelinas AP, Ranganath C, Ragland JD. Recollection and Familiarity in Schizophrenia: A Quantitative Review. *Biol Psychiatry* 2013;73:944–50. doi:10.1016/j.biopsych.2012.10.027.
- [44] De Pauw KW, Szulecka TK. Dangerous delusions. Violence and the misidentification syndromes. *Br J Psychiatry* 1988;152:91–6.

## RESUME EN FRANÇAIS ET CONTRIBUTION PERSONNELLE

Introduction: Les syndromes délirants d'identification (SDI) sont caractérisés par la présence d'idées délirantes fondées sur une erreur d'identification de personnes, de lieux ou d'objets, amenant le patient à croire en l'existence de doubles. Plusieurs cas de patients présentant un SDI et ayant commis un geste de violence ont été décrits, ce qui suggère un lien entre SDI et comportement violent.

Méthode : Nous avons effectué une revue systématique de littérature à partir des mots clés « misidentification » et « violence » dans la base de données électronique PubMed, et analysé les données issues des descriptions de cas cliniques portant sur des gestes violents commis par des patients présentant des SDI. Nous avons examiné les données issues de 15 descriptions de cas.

Résultats : Les gestes violents décrits dans notre revue sont principalement rattachés à un syndrome de Capgras s'inscrivant dans le cadre d'un trouble schizophrénique. Ils sont souvent graves (avec plusieurs cas d'homicides), non planifiés, commis sur la famille ou l'entourage proche du patient et associés à des idées délirantes évoluant généralement depuis plusieurs années.

Conclusion : Ce travail a permis de mettre en évidence des caractéristiques communes aux gestes de violence survenant dans le cadre des SDI. La littérature sur le sujet reste néanmoins très limitée, les SDI étant fréquemment considérés comme des phénomènes anecdotiques. Les conséquences médico-légales des actes de violence associés aux SDI, encouragent à la réalisation de nouvelles études.

Ma contribution dans cette étude a été :

- La sélection d'articles,
- L'analyse qualitative des données,
- La rédaction de l'article, version initiale puis finale après retours de co-auteurs.



## **11. ASSOCIATION ENTRE LES GESTES DE VIOLENCE SEVERES ET LES TROUBLES DE LA FAMILIARITE CHEZ LES PATIENTS DETENUS SOUFFRANT DE SCHIZOPHRENIE**

---

Cette quatrième étude a été réalisée afin d'objectiver l'association entre troubles de la familiarité et comportements violents chez les patients souffrant de schizophrénie.

Les résultats de l'étude précédente ont mis en évidence la fréquence élevée des syndromes de Capgras, dans les cas publiés de patients ayant commis des gestes de violence en lien avec des troubles de la familiarité. Nous avons donc fait l'hypothèse d'un risque de comportement violent plus élevé chez les patients souffrant de schizophrénie et présentant une hypofamiliarité comparativement aux patients souffrant de schizophrénie sans hypofamiliarité.

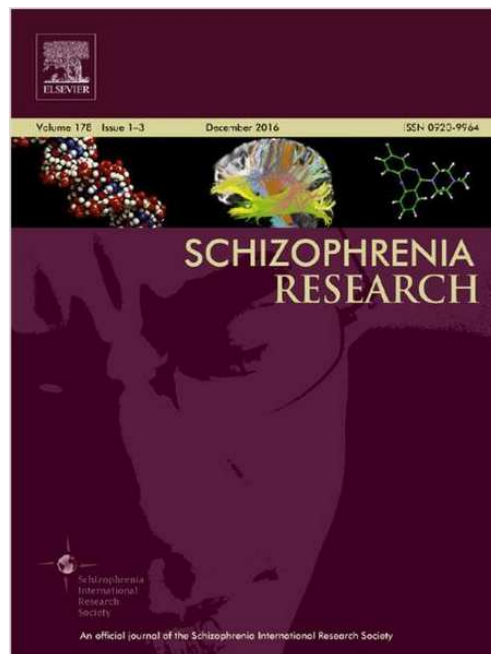
Afin de tester cette hypothèse, nous avons réalisé une étude rétrospective auprès d'une population de patients souffrant de schizophrénie à haut risque de violence, dans les Unités Hospitalières spécialement aménagées (UHSA) qui accueillent des patients incarcérés et nécessitant des soins psychiatriques en milieu hospitalier. Nous avons ainsi montré que les patients présentant une schizophrénie et une hypofamiliarité présentaient significativement plus d'antécédent de geste violent grave que les patients souffrant de schizophrénie sans hypofamiliarité associée. Ces deux groupes de patients ne présentaient par ailleurs pas de différence significative sur les autres facteurs de risque de violence évalués (troubles liés à l'usage de substances psychoactives, personnalité antisociale, symptomatologie psychotique).

Cette étude est actuellement soumise pour publication dans une revue scientifique internationale à comité de lecture (*Schizophrenia Research*).



## ARTICLE 5

---



### **Association between serious violence and familiarity disorder among inmates with schizophrenia**

Mathilde Horn, Fabien D'Hondt, Axelle Gharib, Laura Gangloff, Alexandre Dumais, Ali Amad, Pierre Thomas, Thomas Fovet, Delphine Pins.

Schizophrenia Research. *Soumis*.



## ASSOCIATION BETWEEN SERIOUS VIOLENCE AND FAMILIARITY DISORDER AMONG INMATES WITH SCHIZOPHRENIA

Mathilde **Horn**<sup>1,2,\*</sup>, Fabien **D'Hondt**<sup>1,2</sup>, Axelle **Gharib**<sup>2</sup>, Laura **Gangloff**<sup>2</sup>, Alexandre **Dumais**<sup>3</sup>, Ali **Amad**<sup>1,2</sup>,  
Pierre **Thomas**<sup>1,2</sup>, Thomas **Fovet**<sup>1,2</sup>, Delphine **Pins**<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Univ. Lille, CNRS, UMR 9193 - SCALab - Sciences Cognitives et Sciences Affectives, F-59000 Lille, France

<sup>2</sup> CHU Lille, Clinique de Psychiatrie, CURE, F-59000 Lille, France

<sup>3</sup>

\* Corresponding author.

E-mail address: horn.mathilde@gmail.com

Postal address: Centre Hospitalier Universitaire de Lille (CHU Lille), Hôpital Fontan, F-59037 Lille, France

## **ABSTRACT**

This retrospective study evaluated the association between hypofamiliarity disorders and serious violent behaviour among 51 inmates with schizophrenia who were hospitalized in the psychiatric unit of a prison. Forty-seven percent of enrolled prisoners had a history of hypofamiliarity disorders, and these individuals were more likely to have committed serious violence than those not affected by such conditions. Thus, hypofamiliarity disorders could be a hallmark of a particular subgroup of persons with schizophrenia at high risk of committing serious violence.

**Keywords:** schizophrenia, familiarity, delusional misidentification, violence

### **Abbreviations**

DMS: delusional misidentification syndromes

hF: hypofamiliarity

SCZ: schizophrenia

VB: violent behaviour

## INTRODUCTION

Over the past 20 years, robust evidence has accumulated suggesting that patients with schizophrenia (SCZ) are at higher risk of violent behaviour (VB) than members of the general population (Fazel et al., 2009a, 2009b; Hodgins, 2008; Witt et al., 2013). Nevertheless, many persons with SCZ will never exhibit any VB (Large and Nielssen, 2011). The differences between those who commit VB and those who do not remain unclear; however, some risk factors for violence have been proposed, including positive psychotic symptoms (Kuroki et al., 2017; Swanson et al., 2008; Volavka and Citrome, 2011) and frequently observed comorbidities such as substance use disorders (SUD) and antisocial personality disorder (ASPD) (Fazel et al., 2009a, 2009b; Hodgins, 2008; Hodgins and Klein, 2017; Kuroki et al., 2017).

Interestingly, several authors have drawn attention to delusional misidentification syndromes (DMS), which appear to be strongly associated with serious violence, particularly homicide (Horn et al., 2016b; Klein and Hirachan, 2014; Silva et al., 1997, 1996). DMS are specific delusional syndromes in which patients misidentify familiar persons, objects or themselves, holding the delusional belief that they have been replaced or transformed (Carabellese et al., 2014a). DMS can, therefore, be considered as delusional responses to familiarity disorders, familiarity being defined as the feeling that indicates that a stimulus has been previously encountered (Yonelinas 2001). Accordingly, one interesting classification consists in distinguishing hypofamiliarity disorders (such as in Capgras syndrome) and hyperfamiliarity disorders [such as in Fregoli syndrome (Gerrans and Sander, 2014; Klein and Hirachan, 2014), **Table 1**].

**Table 1: Main delusional misidentification syndromes** (adapted from Carabellese et al., 2014).

<b>Capgras syndrome</b>	Delusional belief that familiar people have been replaced by physically identical doubles
<b>Fregoli syndrome</b>	Delusional belief that a familiar person acquires different physical identities, while the psychological identity remains the same
<b>Intermetamorphosis syndrome</b>	Delusional belief that a familiar person and a stranger have psychological and physical similarities and are interchangeable
<b>Syndrome of subjective doubles</b>	Delusional belief that other people have been transformed into the patient's own self

The typical symptoms exhibited in DMS, including hostility, persecutory ideation, grandiosity, affective symptomatology, and emotional proximity to the misidentified object (Silva et al., 1995, 1992), have been found to be associated with increased risk of violence (Bourget and Whitehurst, 2004; Swanson et al., 2006; Volavka and Citrome, 2011). Nevertheless, only one study has compared the prevalence of VB between patients with and without DMS, and no between-group difference was identified (Silva et al., 1995). However, no distinctions have been made between different types of DMS. Not all patients with DMS may be at equal risk of violence, as this risk may be dependent upon the type of familiarity disorder. Specifically, severe VB, such as homicide, may be more likely to be observed among SZP with hypofamiliarity disorders, as these patients may no longer perceive a person who is a close relative to be a close relative. Thus, this familiarity disorder may lead them to assault this person because they are perceived as an intrusive and malevolent impostor (Bourget and Whitehurst, 2004; Carabellese et al., 2014a; Silva et al., 1992).

Accordingly, in the current study, we directly examined the association between hypofamiliarity disorders and serious VB in SZP. We hypothesized that persons with both SCZ and hypofamiliarity disorders may be more likely than their counterparts without hypofamiliarity disorders to commit serious VB. Our objective was twofold. First, we sought to

assess the prevalence of hypofamiliarity disorders within a specific population of persons with SCZ that may be at high risk of exhibiting VB, i.e., inmates hospitalized in the psychiatric unit of a prison. Second, we aimed to compare the prevalence of serious VB and violence risk factors, such as positive psychotic symptoms, SUD, and ASPD, between prisoners with both SCZ and hypofamiliarity disorders and prisoners with only SCZ.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Study design**

A retrospective review of the record of patients admitted to the Unités Hospitalières Spécialement Aménagées (UHSA) of Lille was conducted. UHSAs are secure clinical facilities that provide psychiatric treatment to prisoners who require hospitalization due to mental health issues (Velpry and Eyraud, 2014; Fovet et al. 2015).

Approximately half of the patients held in this unit have SCZ. Accordingly, specific practices have been adopted. First, clinicians have been trained to assess psychotic symptoms. Second, delusional patients are routinely evaluated to determine the content of their delusions, including familiarity delusional disorders.

### **Data collection**

Data were collected by a trained psychiatrist. Male patients aged over 18 years who had been admitted to the UHSA between January 2016 and December 2016 with a DSM-5 diagnosis of SCZ or schizoaffective disorder were included in the study (American Psychiatric Association, 2013). The medical records of these patients were carefully reviewed, and the following data were extracted: SUD and ASPD status, as defined according to the DSM-5 criteria; positive symptoms, as assessed using the Positive And Negative Severity Scale (PANSS, (Kay et al., 1987); and history of violence. History of violence was assessed according to the MacArthur Study of Mental Disorder and Violence criteria, which distinguishes between serious violence, defined as

assaults resulting in injury, any use of a weapon, or sexual assault, and other minor forms of violence (Dumais et al., 2011; Monahan and MacArthur Violence Risk Assessment Study., 2001; Steadman et al., 1998). Familiarity disorders were also assessed via a semi-structured interview. SCZ patients were considered to have a history of hypofamiliarity if they had ever had the feeling that a familiar person was similar to a stranger, that something about her/him seemed to be different or that she/he had been replaced by a double (spitting image) and was, therefore, an imposter.

The database was declared to the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (declaration 1996219 v 0).

## Data analysis

The following two groups of patients were defined according to familiarity disorder status: SCZ patients who had a history of hypofamiliarity disorders (hF+) and SCZ patients who did not have a history of such disorders (hF-). All statistical analyses were performed using SPSS.

Between-group comparisons were performed using chi-square tests for categorical data (serious violence, SUD, ASPD) and independent Student's t tests (or Mann–Whitney U tests when variances were unequal) for continuous variables (age, positive PANSS score).

## RESULTS

All 51 patients without missing data (59% of the initial sample) were included in the study. The results of the analysis are presented in **Table 2**.

Forty-seven percent of patients had a history of familiarity disorders. No significant between-group differences were identified for age, positive PANSS score, or SUD or ASPD status. A significant association between hypofamiliarity disorder history and severe VB was observed, with SCZ hF+ prisoners being more likely to present severe VB than SCZ hF- prisoners.

**Table 2:** Age; presence of serious VB, SUD, and ASPD; and PANSS scores by hypofamiliarity status.

Variable	Hypofamiliarity + (n = 24)	Hypofamiliarity - (n = 27)	Group comparison
Age (years)	33.7 (±8.4)	32.0 (±10.5)	U = 317.000, p = 0.741
Serious VB	<b>87%</b>	<b>59%</b>	<b><math>\chi^2(1) = 5.088, p = 0.024</math></b>
SUD	91%	81%	$\chi^2(1) = 1.113, p = 0.291$
ASPD	45%	36%	$\chi^2(1) = 0.490, p = 0.484$
Positive PANSS score	19.2 (±6.8)	20.8 (±5.4)	U = 267.500, p = 0.290

(SUD: substance abuse disorder; ASPD: antisocial personality disorder; VB: violent behaviour). Significant differences between groups are indicated **in bold**.

## DISCUSSION

This study tested the hypothesis that prisoners with both SCZ and a history of hypofamiliarity disorders constitute a population of patients at high risk of severe VB. Our results support this hypothesis while suggesting that previously proposed risk factors were not more frequently identified in the group of SCZ hF+ than the group of SPZ hF-. Importantly, hypofamiliarity disorders were reported in approximately half of the studied sample. This finding confirms the theory proposed by several authors that familiarity disorders occur more frequently than previously thought among persons with SCZ (Klein and Hirachan, 2014). While our results are in line with case studies reporting severe VB among patients with Capgras syndrome (e.g., Bourget and Whitehurst, 2004; Carabellese et al., 2014; Klein and Hirachan, 2014; Silva et al., 1997, 1996), this study is, to the best of our knowledge, the first study to directly examine the association between hypofamiliarity disorders and serious VB in SCZ.

This study has several limitations. First, only a small sample of patients comprising exclusively male inmate patients was studied, which may limit the generalizability of these results. This specific population was selected due to their prevalence of VB but is not

representative of the population of persons with SCZ as a whole. Second, this was an exploratory cross-sectional study. A systematic assessment of familiarity disorders and VB in a longitudinal study of patients with SCZ from general care units is warranted to confirm these results. Such a study would also enable the inference of causality.

To conclude, the results of this study suggest the need to assess familiarity disorders among patients with SCZ. Specifically, hypofamiliarity disorders might be a hallmark of a specific subgroup of patients with SCZ at high risk of committing serious violence. Accordingly, a systematic assessment of familiarity disorders among patients with SCZ should be completed to help to ameliorate the risk of violence. Finally, there is a need to continue research on familiarity disorders in SCZ. To date, only single case reports have examined the neural basis of familiarity disorders (Horikawa et al., 2006; Luca et al., 2013; Thiel et al., 2014), and no imaging studies have explored the association between familiarity disorders and VB. Conducting brain imaging studies may allow for hypotheses to be proposed regarding the neurobiological basis of familiarity disorders. A better understanding of the mechanisms underlying familiarity disorders among patients with SCZ will ultimately contribute to improvements in the therapeutic care provided to those patients.



**Acknowledgments.** The authors gratefully acknowledge the contribution of Renaud Jardri to this study.

**Contributors.** MH and AA designed the study. AG and LG collected the data. AA, TF and PT contributed to the subject recruitment. FDH conducted the statistical analysis. DP and AD discussed the results. MH and FDH wrote the first draft. All authors contributed to and approved the final manuscript.

**Role of the Funding Source:** None.

## REFERENCES

- American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), Fifth Edition. Am. Psychiatr. Publ.
- Bourget, D., Whitehurst, L., 2004. Capgras syndrome: a review of the neurophysiological correlates and presenting clinical features in cases involving physical violence. *Can. J. Psychiatry.* 49, 719–25. doi:10.1177/070674370404901102
- Carabellese, F., Rocca, G., Candelli, C., Catanesi, R., 2014. Mental illness, violence and delusional misidentifications: The role of Capgras' syndrome in matricide. *J. Forensic Leg. Med.* 21, 9–13. doi:10.1016/j.jflm.2013.10.012
- Christodoulou, G.N., 1991. The delusional misidentification syndromes. *Br. J. Psychiatry. Suppl.* 65–9.
- Dumais, A., Potvin, S., Joyal, C., Allaire, J.-F., Stip, E., Lesage, A., Gobbi, G., Côté, G., 2011. Schizophrenia and serious violence: A clinical-profile analysis incorporating impulsivity and substance-use disorders. *Schizophr. Res.* 130, 234–237. doi:10.1016/j.schres.2011.02.024
- Fazel, S., Gulati, G., Linsell, L., Geddes, J.R., Grann, M., 2009a. Schizophrenia and Violence: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* 6, e1000120. doi:10.1371/journal.pmed.1000120
- Fazel, S., Långström, N., Hjern, A., Grann, M., Lichtenstein, P., 2009b. Schizophrenia, Substance Abuse, and Violent Crime. *JAMA* 301, 2016. doi:10.1001/jama.2009.675
- Gerrans, P., Sander, D., 2014. Feeling the future: prospects for a theory of implicit prospection. *Biol. Philos.* 29, 699–710. doi:10.1007/s10539-013-9408-9
- Hodgins, S., 2008. Violent behaviour among people with schizophrenia: a framework for investigations of causes, and effective treatment, and prevention. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 363, 2505–2518. doi:10.1098/rstb.2008.0034
- Hodgins, S., Klein, S., 2017. New Clinically Relevant Findings about Violence by People with Schizophrenia. *Can. J. Psychiatry* 62, 86–93. doi:10.1177/0706743716648300
- Horikawa, H., Monji, A., Sasaki, M., Maekawa, T., Onitsuka, T., Nitazaka, Y., Hirano, Y., Hirano, S., Hashioka, S., Kato, T., Yoshida, I., Kanba, S., 2006. Different SPECT findings before and after Capgras' syndrome in interictal psychosis. *Epilepsy Behav.* 9, 189–92. doi:10.1016/j.yebeh.2006.04.016
- Horn, M., Thomas, P., Pins, D., 2016. Preventing violence in schizophrenia: Why do delusional familiarity disorders remain so unfamiliar? *Aust. New Zeal. J. Psychiatry* 50, 1209–1209. doi:10.1177/0004867416649442
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–76.
- Klein, C.A., Hirachan, S., 2014. The masks of identities: who's who? Delusional misidentification syndromes. *J. Am. Acad. Psychiatry Law* 42, 369–78.
- Kuroki, N., Kashiwagi, H., Ota, M., Ishikawa, M., Kunugi, H., Sato, N., Hirabayashi, N., Ota, T., 2017. Brain structure differences among male schizophrenic patients with history of serious violent acts: an MRI voxel-based morphometric study. *BMC Psychiatry* 17, 105. doi:10.1186/s12888-017-1263-9
- Large, M.M., Nielssen, O., 2011. Violence in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 125, 209–220. doi:10.1016/j.schres.2010.11.026
- Luca, M., Bordone, A., Luca, A., Patti, A., Sortino, G., Calandra, C., 2013. Clinical features and imaging findings in a case of Capgras syndrome. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 9, 1095–9. doi:10.2147/NDT.S47293
- Monahan, J., MacArthur Violence Risk Assessment Study., 2001. Rethinking risk assessment : the

- MacArthur study of mental disorder and violence. Oxford University Press.
- Silva, J.A., Harry, B.E., Leong, G.B., Weinstock, R., 1996. Dangerous delusional misidentification and homicide. *J. Forensic Sci.* 41, 641–4.
- Silva, J.A., Leong, G.B., Rhodes, L.J., Weinstock, R., 1997. A new variant of “subjective” delusional misidentification associated with aggression. *J. Forensic Sci.* 42, 406–10.
- Silva, J.A., Leong, G.B., Weinstock, R., 1992. The dangerousness of persons with misidentification syndromes. *Bull. Am. Acad. Psychiatry Law* 20, 77–86.
- Silva, J.A., Leong, G.B., Weinstock, R., Klein, R.L., 1995. Psychiatric factors associated with dangerous misidentification delusions. *Bull. Am. Acad. Psychiatry Law* 23, 53–61.
- Steadman, H.J., Mulvey, E.P., Monahan, J., Robbins, P.C., Appelbaum, P.S., Grisso, T., Roth, L.H., Silver, E., 1998. Violence by people discharged from acute psychiatric inpatient facilities and by others in the same neighborhoods. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 393–401.
- Swanson, J.W., Swartz, M.S., Van Dorn, R.A., Elbogen, E.B., Wagner, H.R., Rosenheck, R.A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Lieberman, J.A., 2006. A National Study of Violent Behavior in Persons With Schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 490. doi:10.1001/archpsyc.63.5.490
- Swanson, J.W., Swartz, M.S., Van Dorn, R.A., Volavka, J., Monahan, J., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Wagner, H.R., Elbogen, E.B., Lieberman, J.A., CATIE investigators, 2008. Comparison of antipsychotic medication effects on reducing violence in people with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 193, 37–43. doi:10.1192/bjp.bp.107.042630
- Thiel, C.M., Studte, S., Hildebrandt, H., Huster, R., Weerda, R., 2014. When a loved one feels unfamiliar: A case study on the neural basis of Capgras delusion. *Cortex* 52, 75–85. doi:10.1016/j.cortex.2013.11.011
- Velpry, L., Eyraud, B., 2014. Réguler les pratiques contraignantes de soin en santé mentale : recompositions et enjeux, in: Pascal, J.-C., Hanon, C. (Eds.), *Consentement et Contrainte Dans Les Soins En Psychiatrie*. Doin Editions.
- Volavka, J., Citrome, L., 2011. Pathways to Aggression in Schizophrenia Affect Results of Treatment. *Schizophr. Bull.* 37, 921–929. doi:10.1093/schbul/sbr041
- Witt, K., van Dorn, R., Fazel, S., 2013. Risk Factors for Violence in Psychosis: Systematic Review and Meta-Regression Analysis of 110 Studies. *PLoS One* 8, e55942. doi:10.1371/journal.pone.0055942

## RESUME EN FRANÇAIS ET CONTRIBUTION PERSONNELLE

Cette étude rétrospective a évalué l'association entre les troubles d'hypofamiliarité et les comportements violents graves chez 51 détenus atteints de schizophrénie, hospitalisés dans les Unités Hospitalières Spécialement Aménagées (unités psychiatriques spécifiquement dédiées aux patients incarcérés). Quarante-sept pour cent de ces patients avaient des antécédents d'hypofamiliarité. De plus, ces patients étaient plus susceptibles d'avoir commis des gestes de violence graves que ceux sans antécédents d'hypofamiliarité. Ainsi, les troubles d'hypofamiliarité pourraient constituer une caractéristique d'un sous-groupe particulier de personnes atteintes de schizophrénie à risque élevé de violence grave.

Ma contribution dans cette étude a été :

- La réalisation du design de l'étude,
- La supervision du recrutement des patients,
- La participation à l'analyse des données,
- La rédaction de l'article, version initiale puis finale après retours de co-auteurs.



## 12. DISCUSSION

---

### 12.1. Résumé des principaux résultats

Différentes études ont été réalisées dans ce travail de thèse visant tout d'abord à clarifier les méthodes d'étude de la familiarité, puis à l'évaluer chez les patients souffrant de schizophrénie, pour finalement examiner l'impact des troubles de la familiarité chez ces patients en termes de comportements violents.

Dans une première étude, nous avons identifié, à travers une méta-analyse de données d'imagerie sur la familiarité, des réseaux cérébraux impliqués dans la familiarité indépendamment des paradigmes utilisés, mais nous avons également mis en évidence des différences d'activations en fonction des méthodes d'évaluation. Les différences principales concernent les régions limbiques, liées au traitement des émotions, dont l'activation n'a été retrouvée que lors du traitement de stimuli spécifiquement familiaux (Horn et al., 2016a). Ces résultats suggèrent donc que selon la méthode utilisée, la familiarité peut être définie comme un processus strictement cognitif, ou alors comme un phénomène plus complexe intégrant une réponse émotionnelle au processus cognitif.

Dans une seconde étude, nous avons réalisé une évaluation de la familiarité chez les patients souffrant de schizophrénie (Horn et al., 2015). Nous avons mis en évidence un trouble de la familiarité chez ces patients, dans le sens d'une hyper-familiarité. Nous avons par ailleurs montré que l'intensité de cette hyper-familiarité était corrélée à la dimension positive de la symptomatologie psychotique. Ces résultats encouragent l'intégration des troubles de la familiarité dans la symptomatologie schizophrénique et confirment l'importance qu'il convient d'accorder à l'évaluation de la familiarité chez les patients souffrant de schizophrénie.

Après avoir reporté le cas d'un patient souffrant de schizophrénie et ayant commis un homicide dans un contexte de trouble de la familiarité (Horn et al., 2016b), nous avons

réalisé une revue de littérature de 15 cas de patients souffrant d'un syndrome délirant d'identification et ayant réalisé des gestes violents (Horn et al., soumis). Nous avons pu mettre en évidence des caractéristiques communes à ces situations cliniques telles que : le syndrome de Capgras, le diagnostic de schizophrénie, des gestes violents souvent graves (avec plusieurs cas d'homicides), non planifiés, commis sur la famille ou l'entourage proche des patients et associés à des idées délirantes évoluant généralement depuis plusieurs années.

Enfin, dans une quatrième étude, nous avons réalisé une évaluation de l'association entre les troubles de la familiarité des patients atteints de schizophrénie et la survenue de gestes violents (Horn et al., soumis). Cette étude a permis de montrer que les patients souffrant de schizophrénie qui présentaient une hypo-familiarité (telle qu'observée dans le syndrome de Capgras) présentaient significativement plus d'antécédent de geste violent sévère que les patients sans antécédent d'hypo-familiarité. Les patients avec ou sans antécédent d'hypo-familiarité ne différaient pas sur les autres facteurs de risque de violence, suggérant un rôle spécifique de ce trouble de la familiarité dans le risque de violence.

## **12.2. L'évaluation de la familiarité**

Notre première étude a mis en évidence l'hétérogénéité des méthodes d'évaluation de la familiarité. La difficulté à s'accorder sur un cadre d'étude précis de la familiarité a de nouveau été soulevée lors d'une étude récente, qui visait à différencier la familiarité liée à une exposition unique récente, de la familiarité « préexistante », c'est-à-dire basée sur l'expérience du sujet (Gimbel et al., 2017). Cette étude réalisée en imagerie fonctionnelle a montré une activation des régions frontales et pariétales lors du traitement de stimuli rendus familiers par une exposition unique, et des activations dans le lobe occipital, le gyrus frontal moyen, et le cortex cingulaire liées à la familiarité « préexistante ». Ces résultats

s'accordent avec les résultats de notre méta-analyse, montrant l'implication de régions frontales et pariétales lorsque la familiarité ne concerne pas des stimuli spécifiquement familiers pour le sujet, et démontrant le rôle du cortex cingulaire et des régions sensorielles lors du traitement de ces stimuli spécifiquement familiers.

Nous constatons que si l'approche envisagée dans cette étude est assez semblable à la nôtre, les termes utilisés diffèrent. Cette différence de terminologie (familiarité spécifique ou préexistante, familiarité liée à une exposition unique récente ou issue de la mémoire de reconnaissance) illustre le manque de consensus dans l'étude de la familiarité, et les limites qui en découlent concernant les possibilités de généralisation des données. Les auteurs de cette étude concluent sur le fait que ces deux types de familiarité sont basées sur une définition commune (celle de la mémoire pour un item sans le rappel d'informations liés à cet item, Gimbel et al., 2017). Les différences de réseaux cérébraux impliqués reflèteraient donc des différences d'opérationnalisation de la familiarité. Les résultats de cette étude, comme ceux de notre méta-analyse, témoignent de l'hétérogénéité de l'évaluation de la familiarité à des niveaux variables : la terminologie, la méthode d'évaluation, le processus cognitif impliqué, et les réseaux cérébraux engagés.

Les conséquences ne sont pas simplement théoriques, puisque nous avons observé que le manque de définition précise concernait également les troubles de la familiarité tels que les syndromes délirant d'identification (Klein and Hirachan, 2014). Considérant l'impact de ces syndromes, principalement sur le risque de comportements violents, une approche standardisée de l'étude de la familiarité et de ses troubles apparaît indispensable afin d'en faciliter leur détection et leur prise en charge.

### **12.3. Les troubles de la familiarité dans la schizophrénie**

L'étude de la familiarité chez les patients souffrant de schizophrénie a montré une tendance à l'hyper-familiarité chez ces patients (Horn et al., 2015). A l'inverse, nous avons



montré que lorsque ces patients présentent une hypo-familiarité, ils sont à risque de comportement violent sévère (Horn et al., soumis). Plusieurs implications émergent de ces résultats.

D'une part, nous constatons l'importance de l'évaluation dimensionnelle de la familiarité. En effet, les troubles de la familiarité dans la schizophrénie peuvent se présenter sous forme d'une hyper-familiarité, ce qui semble être le cas le plus fréquent et pouvoir constituer l'un des symptômes de la symptomatologie positive de la schizophrénie. Ces troubles peuvent également se présenter sous forme d'une hypo-familiarité, situation plus rare mais contribuant à un risque de violence sévère. De par leur fréquence et leur gravité, les troubles de la familiarité nécessitent donc d'être explorés de manière beaucoup plus systématique dans la schizophrénie.

D'autre part, ces données témoignent de la variabilité des présentations cliniques au sein d'une même entité diagnostique. Cette variabilité explique en partie les difficultés à établir une relation entre violence et schizophrénie (Hodgins, 2008). En effet, il a été montré que la schizophrénie constituait en soi un faible facteur de risque de violence. A l'inverse, des comorbidités fréquemment associées à la schizophrénie telles que l'abus de substances psychoactives, le trouble de personnalité antisociale majorant de manière importante ce risque (Fazel et al., 2009a, 2009b; Hodgins and Klein, 2017; Kuroki et al., 2017). Nos résultats montrent que l'hypo-familiarité contribue également à un risque plus important de geste violent, en particulier de gestes violents sévères. L'approche transdiagnostique basée sur l'association de symptômes plutôt que sur le diagnostic semble être une réponse intéressante à la compréhension de cette variabilité clinique.

#### **12.4. La considération de sous-types de patients**

Si les classifications des troubles mentaux constituent un outil important pour établir un pronostic et orienter le traitement (Caspi et al., 2014), celles-ci présentent

d'importantes limites. Les degrés extrêmement variables de sévérité d'une même pathologie et les potentielles comorbidités associées à ces pathologies sont autant de facteurs à prendre en considération dans l'évaluation clinique des patients et leur prise en charge (Krueger and Eaton, 2015). Dans la schizophrénie, des études en imagerie structurale et fonctionnelle ont également montré des différences de volume cérébral, ou d'activations cérébrales selon des profils de patients principalement définis selon l'âge de début des troubles et l'association d'une personnalité antisociale (Hodgins, 2008; Joyal et al., 2007; Schiffer et al., 2013). Les mécanismes impliqués dans l'apparition de symptômes différencieraient donc selon les profils de patients.

Nous avons validé ce type d'approche transdiagnostique dans une étude réalisée auprès de personnes incarcérées au Canada (Horn et al., 2014, voir **Annexe**). L'objectif de cette étude était de définir des profils d'individus en fonction de caractéristiques cliniques fréquemment observées en population carcérale, telle que l'impulsivité, l'abus de substance, les traits de personnalité limite et antisociale, et les gestes suicidaires. Nous avons mis en évidence quatre groupes de patients se différenciant sur ces traits cliniques. De manière intéressante, nous avons également montré des différences biologiques entre les groupes de patients, notamment sur les taux de cortisol et testostérone.

Cette étude démontre l'importance d'intégrer les comorbidités dans l'évaluation des troubles psychiatriques. A partir des critères diagnostiques, un même trouble peut se présenter sous des formes très variables. Cette variabilité clinique correspond par ailleurs à des mécanismes neurobiologiques différents, impliquant donc des prises en charge différentes. La mise en évidence de profils de patients différents au sein d'une même entité diagnostique, basée sur les comorbidités associées, semble donc représenter une bonne approche pour tenir compte de l'hétérogénéité clinique au sein de cette entité.

## 12.5. Perspectives

Les perspectives de ce travail de recherche sont de deux ordres.

Elles sont tout d'abord thérapeutiques. Nous avons montré l'existence de troubles de la familiarité dans la schizophrénie. Il s'agit d'une symptomatologie rarement explorée en pratique clinique courante. Les répercussions de ces troubles sont importantes, sur les interactions environnementales des patients, et sur le risque de geste de violence. Dans l'attente d'un cadre d'étude plus précis, des questions simples et systématiques visant à explorer la dimension de la familiarité chez les patients présentant un syndrome délirant permettraient d'évaluer facilement la présence de troubles de la familiarité.

Elles sont ensuite scientifiques. L'intérêt de considérer les troubles selon une association de symptômes a été développé dans la partie précédente de la discussion. En effet, il n'existe probablement pas de mécanisme étiopathogénique spécifique à la schizophrénie, mais des mécanismes impliqués dans l'émergence de différents types de symptômes. Nous envisageons donc de poursuivre l'étude des facteurs neurobiologiques associés aux troubles de la familiarité afin de mieux en comprendre l'émergence. Le paradigme que nous avons développé pour l'étude de la familiarité dans la schizophrénie, a été adapté pour une évaluation en imagerie fonctionnelle des réseaux cérébraux impliqués dans le traitement de stimuli familiers. Les premières inclusions ont débutées et seront poursuivies au-delà de ce travail de thèse.

Enfin, nous avons principalement abordé l'étude de la familiarité à partir du sentiment ressenti pour des personnes proches. Toutefois, la familiarité peut s'envisager au-delà de cette approche. Dans la schizophrénie, plusieurs autres types de troubles de la familiarité sont à explorer. En premier lieu, une étude a montré un déficit de réponse émotionnelle des patients souffrant de schizophrénie, mesurée par réaction électrodermale, lors de la présentation de leur propre visage, suggérant un trouble de la familiarité pour le « soi » chez ces patients (Ameller et al., 2015). Ensuite, d'autres auteurs ont proposé que

certaines symptômes couramment décrits dans la schizophrénie soient liés à un trouble de la familiarité (Sass and Ratcliffe, 2017). Par exemple, la déréalisation (modification de la perception du monde avec sentiment d'étrangeté) et la dépersonnalisation (perception de soi-même comme différent et étrange), pourraient être associée à une expérience altérée de la familiarité (Sass and Ratcliffe, 2017). Il semble alors également intéressant de poursuivre l'étude de la familiarité à travers ces symptômes.



## **13. CONCLUSION**

---

Ce travail de thèse a permis de progresser dans la compréhension des mécanismes impliqués dans le sentiment de familiarité, et en particulier dans la schizophrénie. La réalisation d'une méta-analyse d'études en imagerie fonctionnelle nous a permis de définir avec précision les réseaux cérébraux impliqués dans la familiarité. Grâce à une approche dimensionnelle, nous avons pu évaluer la familiarité selon les deux versants : l'hypo-familiarité et l'hyper-familiarité. Nous avons démontré conséquences comportementales importantes que pouvaient engendrer ces deux types de troubles chez les patients souffrant de schizophrénie.

En conclusion, ce travail de thèse offre une base solide pour poursuivre l'étude de la familiarité dans la schizophrénie. Différentes perspectives apparaissent particulièrement intéressantes à développer, permettant d'améliorer la compréhension de certains symptômes de la schizophrénie (tels que la déréalisation ou la dépersonnalisation).



## 14. ANNEXE

---

Dans une étude réalisée avec le Centre de Recherche de l'Institut Philippe-Pinel de Montréal, nous avons examiné une population d'hommes incarcérés, afin de tenter d'établir des profils d'individus basés sur des caractéristiques cliniques communes.

Nous avons réalisé une analyse de correspondance multiple et une analyse de clusters, pour déterminer des groupes parmi 545 hommes détenus en fonction de caractéristiques cliniques fréquemment observées en population carcérale, telle que l'impulsivité, l'abus de substance, les traits de personnalité limite et antisociale, et les gestes suicidaires. Ces analyses ont abouti à la mise en évidence de quatre groupes différents. Ces groupes ont ensuite été comparés sur des traits cliniques et des marqueurs biologiques. Des taux significativement plus bas de cortisol ont été observés dans les groupes présentant une impulsivité élevée et de fréquents abus de substances psychoactives. Le taux de testostérone était plus élevé dans le groupe de patients le plus jeune et présentant le plus de symptômes psychiatriques.

Ce travail a permis d'identifier des profils cliniques variables de personnes, associés à des comportements à risque. La considération de ces profils devrait permettre d'optimiser les stratégies de prise en charge de ces personnes, en adaptant les traitements aux profils des individus. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans une revue scientifique internationale à comité de lecture (*Canadian Journal of Psychiatry*).





## ARTICLE 6

---



### **Male-inmate profiles and their biological correlates**

Mathilde Horn, Stephane Potvin, Jean-François Allaire, Gilles Côté, Gabriella Gobbi, Karim Benkirane, ,  
Jeanne Vachon, Alexandre Dumais

Canadian journal of Psychiatry (2014) 59(8):441-9.

## **MALE-INMATE PROFILES AND THEIR BIOLOGICAL CORRELATES**

---

Mathilde **Horn**, MD, MSc<sup>1,2,\*</sup>, Stéphane **Potvin**, PhD<sup>3</sup>, Jean-François **Allaire**, MSc<sup>4</sup>, Gilles **Côté**, PhD<sup>5</sup>, Gabriella **Gobbi**, MD, PhD<sup>6</sup>, Karim **Benkirane**, PhD, FCACB<sup>7</sup>, Jeanne **Vachon**, MPs<sup>8</sup>, Alexandre **Dumais**, MD, PhD, FRCPC<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Researcher, Philippe-Pinel Institute of Montreal, Mental Health University Institute of Montreal, Department of Psychiatry of the University of Montreal, Montreal, Canada

<sup>2</sup> Psychiatrist and Researcher, University Medical Centre, Functional Neuroscience and Disorders Laboratory, Lille North of France University, Lille, France

<sup>3</sup> Researcher, Mental Health University Institute of Montreal, Department of Psychiatry of the University of Montreal, Montreal, Canada

<sup>4</sup> Statistician, Philippe-Pinel Institute of Montreal, Montreal, Canada

<sup>5</sup> Director, Research Centre, Philippe-Pinel Institute of Montreal, Montreal, Quebec; Professor of Psychology, University of Quebec at Trois-Rivières, Trois-Rivières, Quebec.

<sup>6</sup> Associate Professor, Department of Psychiatry, McGill University and McGill University Health Centre, Montreal, Canada

<sup>7</sup> Clinical Biochemist, Maisonneuve-Rosemont Hospital, Biochemistry Laboratory, Department of Biochemistry of the University of Montreal, Montreal, Canada

<sup>8</sup> Research Coordinator, Philippe-Pinel Institute of Montreal, Montreal, Canada

<sup>9</sup> Psychiatrist and Researcher, Philippe-Pinel Institute of Montreal, Mental Health University Institute of Montreal, Department of Psychiatry of the University of Montreal, Montreal, Canada

\* Corresponding author.

E-mail address: horn.mathilde@gmail.com

Postal address: Centre Hospitalier Universitaire de Lille (CHU Lille), Hôpital Fontan, F-59037 Lille, France

## **ABSTRACT**

**Objective:** Borderline and antisocial personality disorders (PD) share common clinical features (impulsivity, aggressiveness, substance use disorders (SUD), and suicidal behaviours) that are greatly overrepresented in prison populations. These disorders have been associated biologically with testosterone and cortisol levels. However, the associations are ambiguous and the subject of controversy, perhaps because these heterogeneous disorders have been addressed as unitary constructs. A consideration of profiles of individuals rather than of exclusive diagnoses might yield clearer relationships.

**Methods:** In this study, multiple correspondence analysis and cluster analysis were employed to identify sub-groups among 545 newly convicted inmates. The groups were then compared in terms of clinical features and biological markers, including levels of cortisol, testosterone, estradiol, progesterone, and sulfoconjugated dehydroepiandrosterone (DHEA-S).

**Results:** Four clusters with differing psychiatric, criminal and biological profiles emerged. Clinically, one group had intermediate scores for each of the tested clinical features. Another group comprised individuals with little comorbidity. Two others displayed severe impulsivity, PD and SUD. Biologically, cortisol levels were lowest in the last two groups and highest in the group with less comorbidity. In keeping with previous findings reported in the literature, testosterone was higher in a younger population with severe psychiatric symptoms. However, some apparently comparable behavioural outcomes were found to be related to distinct biological profiles. No differences were observed for estradiol, progesterone or DHEA-S levels.

**Conclusions:** The results confirm the importance of biological markers in the study of personality features, but also demonstrate the need to consider the role of comorbidities and steroid co-regulation.

**Clinical Implications:**

- Some apparently comparable behavioural outcomes may be associated with different biological processes.
- Cortisol, testosterone and the ratio between them were related to specific personality features but estradiol, progesterone and DHEA-S were not.
- The identification of clinical profiles associated with criminal behaviour should help optimize treatment.

**Limitations:**

- This is a correlational, cross-sectional study.
- Biological markers were compared in a smaller group of participants than the clinical and criminal features.

**Keywords:** personality disorders, impulsivity, substance use disorders, testosterone, cortisol, clustering.

## INTRODUCTION

In the past few years, many studies have reported on the overrepresentation of people with mental disorders in the criminal justice system<sup>1-5</sup>. Borderline personality disorders (BPD) and antisocial personality disorders (ASPD) have been found to affect large proportions of offenders (25% of females and 47% of males) and to play a significant role in the occurrence of violent crimes<sup>6-10</sup>. These two personality disorders (PD) share several comorbidities, including substance-use disorders (SUD)(Ahmadi et al., 2008; Bornovalova et al., 2005; Casillas and Clark, 2002; Evren et al., 2012; Hopley and Brunelle, 2012; Lee et al., 2010; Sargeant et al., 2012), impulsivity<sup>11,13,18-21</sup>, and aggressiveness<sup>7,22-24</sup>. Moreover, BPD and ASPD patients are particularly at risk of self-inflicted injury or suicide attempts<sup>6,21</sup>; these risks increase with impulsivity<sup>6,19,25,26</sup> and SUD<sup>14</sup>.

Studies have found all these criminogenic clinical features to be related to specific biological—neuroendocrine hormone—profiles. Thus, research has suggested that cortisol levels are related to particular clinical features<sup>27</sup>, but the findings have been conflicting<sup>28,29</sup>. For example, while cortisol has been to be associated with SUD<sup>30</sup> and aggressiveness<sup>31</sup>, the associations have been largely inconsistent<sup>28,29</sup>. Suicidal behaviours have also been linked to high levels of cortisol<sup>32,33</sup>, whereas impulsivity has been linked to low levels. Finally, in ASPD patients, cortisol may be differentially involved depending on the type of antisocial behaviour and associated comorbidities<sup>28</sup>.

Testosterone too has been found to be a factor in aggression<sup>31,34-36</sup> and antisocial behaviour<sup>35,37</sup>, but no one-to-one relationship between higher testosterone levels and aggression has been demonstrated<sup>29</sup>. According to some authors, testosterone may be more closely related to dominant behaviour than to aggressiveness<sup>36</sup>. Associations have also been found between testosterone levels and risk of suicide attempts<sup>32,38,39</sup>, but again the findings have been contradictory.

Furthermore, research has suggested an association between estradiol and certain clinical disorders observed in inmates, such as aggressiveness<sup>29,37</sup>, SUD<sup>40</sup>, and BPD symptoms<sup>41</sup>. However, few studies have explored the link, and the results have been inconsistent.

Testosterone and estradiol are derived from dehydroepiandrosterone (DHEA), which can be inter-converted with its sulfoconjugated derivative DHEA-S<sup>42</sup>. DHEA has been found to be involved in aggressiveness<sup>29</sup>, SUD<sup>43</sup>, and suicidal behaviour<sup>44</sup>, but its precise function remains unclear<sup>45,46</sup>.

To our knowledge, no link has been found between progesterone and psychopathological features, though various authors suggest the hormone plays a role in the regulation of brain activity through the modulation of neurotransmitter synthesis and release<sup>47</sup>.

Strong interactions between testosterone and cortisol have led researchers to consider the testosterone/cortisol (T/C) ratio as more relevant than the absolute concentrations of the hormones<sup>46</sup>. For example, it has been suggested that correlations between cortisol and aggression may be explained by the ability of cortisol to lower testosterone levels<sup>29</sup>. Most of the studies considering the T/C ratio have shown it to be linked to socially aggressive behaviour<sup>31,48</sup>.

While these neuroendocrine hormones and offender disorders thus seem to be related, the associations remain unclear<sup>28,29</sup>. The lack of clarity may be due to heterogeneous disorders being addressed as unitary constructs<sup>1,49</sup>. Considering individuals' profiles in terms of PD, impulsivity, aggression, SUD, and suicidal behaviours rather than of exclusive diagnoses might result in a better understanding of the association between biological markers and clinical features. In this study, we therefore sought to elicit the subjects' different clinical profiles in order to compare them with respect to their biological markers. We decided to conduct a multiple correspondence analysis (MCA), an approach that makes it possible to analyze patterns of relationships between several variables and determine clusters of subjects with common clinical features<sup>50-53</sup>. We then compared these clusters in terms of criminal and psychiatric history and biological profiles.

## **METHODS**

This study is part of a larger project to describe mental disorders, PD and intellectual disability in newly convicted inmates in a federal-prison setting in Quebec. Offenders admitted to the Quebec Regional Reception Centre (RRC), a facility responsible for assessing offenders condemned to a sentence of two years or more, were approached. Recruitment took place between October 2007 and November 2011. Data were obtained through standardized interviews, consultation of prison records and laboratory tests. The project was approved by local ethics committees.

### **Participants**

For the larger project, it was estimated that a sample of 574 participants would be needed (in accordance with the prevalence of mental disorders in this population). Given the annual intake of new inmates in the RRC and refusals or interruptions before the end of the study, it was calculated that over 3 years, a quarter of the new inmates had to be approached to take part. One individual in four from the list of new admissions was thus contacted. Of the 731 offenders approached, 579 (79.2%) agreed to participate; 545 (74.5%) completed the entire interview; and 368 consented to the blood test. All of the subjects gave their written informed consent to the study after receiving a detailed description of the research protocol. The study population was made up of French- or English-speaking males aged 18 to 84 years (mean = 39 years, SD 13).

### **Measures**

All the questionnaires were administered by trained psychologists and graduate psychology students.

**Clinical and criminal histories.** Demographic data, psychiatric history (previous psychiatric consultations and hospitalizations) and criminal history (incarcerations in the last year, self-



reported undetected offences, security level of the detention establishment) were acquired from interviews and complemented by consultation of the medical and criminal records.

**Diagnoses.** PD diagnoses were determined by the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders (SCID-II)<sup>54</sup>. Assessments of lifetime substance-use disorders (SUD) were based on the SCID-I<sup>55</sup>.

**Impulsivity.** The Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11)<sup>56</sup>, a 30-item self-report questionnaire, was used to assess impulsivity levels. This scale measures three components of impulsivity: motor impulsiveness, defined as a tendency to act on the spur of the moment; attentional impulsiveness, characterized by lack of focus on the task at hand; and non-planning impulsiveness, described as lack of a sense of the future<sup>49</sup>.

**Aggressive or violent behaviour.** Past aggressive or violent behaviour was evaluated by the MacArthur Community Violence Instrument (MacCVI)<sup>57-58</sup>. This self-report measure was chosen because it is an appropriate tool for the assessment of past history of violence and provides information on the occurrence and number of participant-perpetrated aggressive events. Severity of aggression was classified using a two-level scale: **severe aggressive behaviour** was defined as murder or attempted murder, threat using a weapon, sexual assault, or any other violence with injury to a victim; **minor or general aggressive behaviour** comprised acts without the use of a weapon or without injury.

**Self-harm and suicidal behaviours.** Self-injury was evaluated with the Lethality of Suicide Attempt Rating Scale (LSARS) which measures the lethality of suicide attempts on a scale of 1 to 10 by the severity of the method used and the circumstances in which the event took place<sup>59</sup>. For our study, we extracted the number of **self-harm or suicidal behaviours**.

**Steroid hormones.** Steroid-hormone levels were analyzed using the blood samples of consenting participants who gave their sample before 9:00 am (n = 158). To minimize the effect of variations in steroid levels over the course of the day<sup>61</sup>, participants whose blood samples

were collected after 9:00 am were excluded from this analysis. However, to assess the comparability of the sub-sample with the total sample, the distributions of the clusters in both the larger and smaller groupings were checked for equivalence (see below, *Results-Cluster comparisons*).

Specimens from all the participants who underwent a venous blood draw (n = 368) were collected in 6 mL BD Vacutainer gel tubes (BD Canada, Mississauga, Ontario, Canada). After being spun at a speed of 3200 rpm for 15 minutes, serums were extracted and stored at -80°C. All specimens were analyzed for cortisol and testosterone by chemiluminescence immunoassay method on an ARCHITECT i2000 analyzer (Abbott Diagnostic, Mississauga, Ontario, Canada). All assays used 25 µL of serum with a lower detection limit of 22.1 nmol/L (cortisol), 0.28 nmol/L (testosterone), 36.7 pmol/L (estradiol), 0.32 nmol/L (progesterone) and 0.08 µmol/L (DHEA-S).

## **Data analysis**

**Multiple correspondence analysis (MCA).** MCA is an extension of simple correspondence analysis designed to analyze relations between variables represented in a 2-way frequency cross-tabulation table<sup>62</sup>. It is an exploratory graphical technique that allows one to identify individual-profiles using the variables included in the analysis. The rows and columns of the table are assumed to be points in a high-dimensional Euclidean space. Associations are ascertained by calculating distances between points in the space, that is, the Chi-square distances between people in different categories of the variables under study. The aim is to redefine the principal dimensions or axes of the space to capture most of the inertia (which may be interpreted as the explained variance or R<sup>2</sup>). The output of MCA provides eigenvalues plotted by increasing dimensionality and resulting in a falling curve. The number of dimensions is determined by the point at which the curve bends and flattens out (the “elbow”) after sloping relatively steeply downward<sup>63</sup>. A scree test was also applied to determine how many dimensions to retain<sup>64</sup>.

**Cluster analysis.** A hierarchical clustering technique applied to a limited number of the dimensions obtained from the MCA has been shown to be more efficient for classifying cases<sup>62</sup>. Ward's criterion, which results in minimum loss of inertia, was used as an agglomerative method. To determine the number of clusters to retain, we used the dendrogram (aggregation tree) that emerged from the hierarchical clustering to establish the number of classes. To describe the specific characteristics of each profile, we used the value test<sup>65</sup>. A cut-off of 2 ( $P < 0.05$ ) was chosen; this cut-off is for descriptive purposes only and should not be interpreted as a hypothesis test since all the variables were used to create the clusters.

**Cluster comparisons.** Comparisons between clusters were based on psychiatric and criminal history with variables not used in the first analysis and on biological profiles (testosterone, cortisol, T/C ratio, estradiol, progesterone, and DHEA-S). Data were recoded into dichotomized variables (greater or less than the median value) to characterize the clusters in terms of psychiatric and criminal profiles. Comparisons were then completed with Chi-square tests. Given the impact of age on neurosteroid levels, the analyses involving the biological comparisons were run by age group. Four age groupings were established, and within each of these medians were used to dichotomize low and high concentrations of the biological markers. Cluster comparisons were performed with Chi-square tests as well. These analyses were conducted using *Statistical Analysis Software* for Windows version 9.1. Statistical power analyses were performed using *Power and Precision 4*.

## RESULTS

### MCA dimensions

Since participants for whom data were missing were excluded, the first analyses involved 545 subjects. The MCA revealed three dimensions explaining more than 99% of the Benzécri adjusted inertia<sup>66</sup>. Although Benzécri's correction formula provides a better estimate of inertia, its known tendency to yield optimistic results<sup>50</sup> would seem to account for the high proportion of explained inertia here. The first dimension, accounting for 91.5% of the inertia, separates impulsive individuals with ASPD who use cannabis, cocaine and other drugs (i.e., drugs other than cannabis, cocaine, sedatives, and stimulants) from the other individuals. The second dimension, which explains 6.5% of the inertia, comprises individuals with BPD features and history of self-harm or suicidal behaviour. The third dimension explains 1.1% of the inertia and differentiates aggressive individuals with unstable relationships and sudden mood change from non-aggressive individuals presenting non-planning and cognitive impulsivity and using cocaine, sedatives and other drugs.

### Cluster analysis

Cluster analysis partitioned the 545 subjects into 4 mutually exclusive clusters, as presented in **Table 1**. Cluster 3 appears to reflect the complete study sample with clinical features in comparable proportions. Cluster 1 comprises all the individuals without any PD and presenting very few other comorbidities (impulsivity, aggressiveness, SUD, and self-harm). The two other clusters comprise individuals with severe disorders. Cluster 2 is characterized mainly by poly-substance users with high levels of impulsivity and aggressiveness and ASPD traits. Cluster 4 groups together all the individuals with a diagnosis of BPD, ASPD and BPD traits, a high level of impulsivity, suicidal behaviours, and SUD marked by an overrepresentation of sedative use.

**Table 1:** Associations of the different profiles of individuals with the study variables

<b>Variables</b>	<b>Total sample</b> n = 545	<b>Cluster 1</b> (32.5%) n = 177	<b>Cluster 2</b> (26.6%) n = 145	<b>Cluster 3</b> (31.4%) n = 171	<b>Cluster 4</b> (9.5%) n = 52
<b>ASPD</b>					
Diagnosis completed					
Present	45.7%	0%	<b>83.4%</b>	<b>52.6%</b>	<b>73.1%</b>
Absent	54.3%	<b>100%</b>	16.6%	47.4%	26.9%
Failure to conform to social norms					
Present	81.4%	49.7%	<b>100%</b>	<b>94.7%</b>	<b>94.2%</b>
Absent	18.6%	<b>50.3%</b>	0%	5.3%	5.8%
Irritability and aggressiveness					
Present	42.8%	8.5%	<b>64.1%</b>	<b>56.7%</b>	53.8%
Absent	57.2%	<b>91.5%</b>	35.9%	43.3%	46.2%
Impulsivity					
Present	38.8%	6.2%	<b>64.8%</b>	39.8%	<b>73.1%</b>
Absent	61.2%	<b>93.8%</b>	35.2%	60.2%	26.9%
Reckless disregard for safety					
Present	54.9%	24.3%	<b>77.2%</b>	<b>62.0%</b>	<b>73.1%</b>
Absent	45.1%	<b>75.7%</b>	22.8%	38.0%	26.9%
Deceitfulness					
Present	33.8%	8.5%	<b>55.2%</b>	37.4%	<b>48.1%</b>
Absent	66.2%	<b>91.5%</b>	44.8%	62.6%	51.9%
Consistent irresponsibility					
Present	27.9%	4.5%	<b>57.9%</b>	22.2%	<b>42.3%</b>
Absent	72.1%	<b>95.5%</b>	42.1%	<b>77.7%</b>	57.7%
Lack of remorse					
Present	58.2%	33.9%	<b>71.7%</b>	<b>70.2%</b>	63.5%
Absent	41.8%	<b>66.1%</b>	22.3%	29.8%	36.5%
<b>BPD</b>					
Diagnosis completed					

Present	7.2%	0%	0%	0%	<b>75.0%</b>
Absent	92.8%	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	25.0%
Impulsivity					
Present	52.8%	8.5%	<b>89.0%</b>	55.6%	<b>94.2%</b>
Absent	47.1%	<b>91.5%</b>	11.0%	44.4%	5.8%
Intense and inappropriate anger					
Present	25.7%	4.5%	<b>36.6%</b>	27.5%	<b>61.5%</b>
Absent	74.3%	<b>95.5%</b>	63.4%	72.5%	38.5%
Chronic feeling of emptiness					
Present	18.5%	5.1%	<b>24.8%</b>	8.8%	<b>78.5%</b>
Absent	81.6%	<b>94.9%</b>	75.2%	<b>91.2%</b>	21.2%
Unstable and intense interpersonal relationships					
Present	12.5%	2.3%	16.6%	7.6%	<b>51.9%</b>
Absent	87.5%	<b>97.7%</b>	83.4%	<b>92.4%</b>	48.1%
Recurrent suicidal behaviour					
Present	11.4%	1.7%	13.8%	1.2%	<b>71.2%</b>
Absent	88.6%	<b>98.3%</b>	86.2%	<b>98.8%</b>	28.8%
Affective instability					
Present	10.7%	1.7%	11.7%	6.4%	<b>51.9%</b>
Absent	89.3%	<b>98.3%</b>	99	<b>93.6%</b>	48.1%
Identity disturbance					
Present	7.7%	0%	<b>13.1%</b>	2.9%	<b>34.6%</b>
Absent	92.3%	<b>100%</b>	86.9%	<b>97.1%</b>	65.4%
Frantic efforts to avoid abandonment					
Present	10.3%	4.0%	10.3%	3.5%	<b>53.8%</b>
Absent	89.7%	<b>96.0%</b>	89.7%	<b>96.5%</b>	46.2%
Paranoid ideation or dissociative symptoms					
Present	10.6%	5.0%	91.0%	7.6%	<b>44.2%</b>
Absent	89.4%	<b>94.9%</b>	9%	92.4%	55.8%
<b>SUD</b>					
Alcohol					
Present	56.8%	30.0%	<b>77.9%</b>	61.4%	<b>73.1%</b>

Absent	43.2%	<b>70.0%</b>	22.1%	38.6%	26.9%
Cannabis					
Present	51.8%	17.5%	<b>87.6%</b>	49.1%	<b>76.9%</b>
Absent	48.2%	<b>82.5%</b>	12.4%	50.9%	23.1%
Cocaine					
Present	42.2%	10.2%	<b>80.0%</b>	32.7%	<b>76.9%</b>
Absent	57.8%	<b>89.8%</b>	20.0%	<b>67.3%</b>	23.1%
Stimulants					
Present	24.2%	4.0%	<b>54.5%</b>	13.5%	<b>44.2%</b>
Absent	75.8%	<b>96.0%</b>	45.5%	<b>86.5%</b>	55.8%
Sedatives					
Present	8.1%	0.6%	<b>19.3%</b>	1.2%	<b>25.0%</b>
Absent	91.9%	<b>99.4%</b>	80.7%	<b>98.8%</b>	75.0%
Others					
Present	30.7%	3.4%	<b>70.3%</b>	18.1%	<b>53.8%</b>
Absent	69.3%	<b>96.6%</b>	29.7%	<b>81.9%</b>	46.2%
<b>Aggressiveness</b>					
Absent	39.0%	<b>70.0%</b>	17.3%	30.4%	23.1%
Minor aggressive behaviour	17.3%	13.0%	18.6%	18.7%	23.1%
Severe aggressive behaviour	43.7%	17.0%	<b>64.1%</b>	<b>50.9%</b>	53.8%
<b>Impulsivity</b>					
Motor					
Middle - High	61.1%	33.3%	<b>91.0%</b>	59.6%	<b>76.9%</b>
Low	38.9%	<b>66.7%</b>	9%	40.4%	23.1%
Attentional					
High	11.2%	2.8%	<b>23.4%</b>	3.5%	<b>30.8%</b>
Middle	49.6%	28.3%	<b>60.0%</b>	<b>59.1%</b>	61.5%
Low	39.2%	<b>68.9%</b>	16.6%	37.4%	7.7%
Non planning					
High	9.2%	1.1%	<b>18.6%</b>	6.5%	<b>19.2%</b>
Middle	68.3%	59.3%	<b>75.2%</b>	71.9%	67.3%
Low	22.5%	<b>39.6%</b>	6.2%	21.6%	13.5%

---

<b>Self-harm or suicidal behaviour</b>					
Absent	71.4%	<b>88.1%</b>	<i>58.6%</i>	<b>81.9%</b>	<i>15.4%</i>
< 3	19.6%	9.6%	<b>33.1%</b>	<i>14.0%</i>	<b>34.6%</b>
≥ 3	9.0%	2.3%	8.3%	4.1%	<b>50.0%</b>

---

Characteristics **positively** associated with the profiles **in boldface (value test ≥ 2)**, Characteristics *negatively* associated with the profiles *in italics (value test ≥ 2)*.



## Cluster comparisons

We evaluated the validity of our four-cluster solution by comparing the clusters in terms of socio-demographic, criminal and psychiatric characteristics; the results are summarized in **Table 2**. The four groups differ significantly with respect to each of these characteristics. As previously noted, Cluster 3 has features in proportions comparable to those in the sample as a whole. Cluster 1 is characterized by older individuals (median age = 45.0) with higher levels of education, little previous psychiatric history and few prior judicial interventions. In contrast, Cluster 4 comprises young individuals (median age = 33.5) with many criminal characteristics, the greatest number of separations in their romantic relationships, and the most extensive psychiatric history as measured by previous psychiatric consultations and hospitalizations. Cluster 2 also comprised young people (median age = 33.0) with a low level of education, several previous psychiatric consultations and hospitalizations, and the most extensive criminal history.

The four clusters were compared in terms of concentrations of cortisol, testosterone, estradiol, progesterone, DHEA-S, and the T/C ratio. The Chi-square goodness-of-fit test, which compares observed and expected frequencies in each category to test whether all categories contain the same or a specific proportion of values, was applied to check the equivalence of the distributions between the total and smaller samples. The distribution of the clusters within this sub-group was found to be equivalent to that in the total sample ( $\chi^2 = 1.14$ ,  $df = 3$ ,  $P = 0.77$ ). The socio-demographic, criminal and psychiatric characteristics of the initial total sample and the sub-sample used for biological analyses were also found to be comparable, confirming that the sub-sample is representative of the study population as a whole (details of the socio-demographic, criminal and psychiatric characteristics of the sub-sample are available on request). **Table 3** shows significant differences between the clusters in terms of testosterone levels and the T/C ratios. The highest testosterone concentrations and T/C ratios are in Cluster 4; the lowest are in Cluster 2. Cluster 1 is associated with a high testosterone level and a moderate T/C ratio. Cluster 3 displays intermediate values. A non-significant difference was also

found for cortisol levels, with the lowest concentrations in Clusters 2 and 4 and the highest in Cluster 1. Again, Cluster 3 displays intermediate levels. No differences are observed for estradiol, progesterone and DHEA-S.

**Table 2:** Comparison of socio-demographic, criminal and psychiatric characteristics

<b>Variables</b>	<b>Total Sample</b> n = 545	<b>Cluster 1</b> (32.5%) n = 177	<b>Cluster 2</b> (26.6%) n = 145	<b>Cluster 3</b> (31.4%) n = 171	<b>Cluster 4</b> (9.5%) n = 52	<b>Chi 2</b> (df, P)
<b>Age</b>						<b>47.6</b>
- ≤ 30 years	31.6%	23.7%	40.7%	31.0%	34.6%	(9, < 0.001)
- 31-40 years	24.6%	17.5%	30.3%	26.3%	26.9%	
- 41-50 years	25.7%	26.6%	19.3%	28.1%	32.7%	
- > 50 years	18.2%	32.2%	9.7%	14.6%	5.8%	
<b>Education</b>						<b>35.5</b>
- No regular	0.6%	1.7%	0%	0%	0%	(9, < 0.001)
- Primary or secondary	80.4%	68.4%	86.9%	83.0%	94.2%	
- Post-secondary	15.2%	21.5%	11.7%	14.6%	5.8%	
- University	3.9%	8.5%	1.4%	2.3%	0%	
<b>Relationships</b>						<b>20.6</b>
- ≤ median (2)	60.4%	74.0%	53.1%	55.0%	51.9%	(3, < 0.001)
- > median (2)	39.6%	26.0%	46.9%	45.0%	48.1%	
<b>Separations</b>						<b>13.6</b>
- ≤ median (3)	64.4%	74.6%	59.3%	62.0%	51.9%	(3, 0.004)
- > median (3)	35.6%	25.4%	40.7%	38.0%	48.1%	
<b>Number of jobs</b>						<b>15.6</b>
- ≤ median (5)	51.4%	63.3%	47.6%	45.6%	40.4%	(3, 0.001)
- > median (5)	48.6%	36.7%	52.4%	54.4%	59.6%	
<b>Previous psychiatric consultations</b>						<b>20.8</b>
- Yes	47.0%	38.4%	51.0%	44.4%	73.1%	(3, < 0.001)
- No	53.0%	61.6%	49.0%	55.6%	26.9%	
<b>Previous psychiatric hospitalizations</b>						<b>44.9</b>
- Yes						(3, < 0.001)
- No	17.1%	10.2%	20.0%	12.3%	48.1%	

	82.9%	89.8%	80.0%	87.7%	51.9%	
<b>Incarceration during the last year</b>						<b>56.4</b>
- Yes	29.0%	11.3%	49.0%	28.2%	36.5%	(3, < 0.001)
- No	71.0%	88.7%	51.0%	71.8%	63.5%	
<b>Other offences without judicial intervention</b>						<b>128.8</b>
- Yes	53.3%	19.3%	77.9%	62.0%	71.2%	(3, < 0.001)
- No	46.7%	80.7%	22.1%	38.0%	28.8%	
<b>Level of security of the establishment</b>						<b>55.2</b>
- minimum	34.1%	52.6%	20.0%	30.4%	23.1%	(6, < 0.001)
- medium	59.7%	45.1%	67.6%	66.1%	65.4%	
- maximum	6.3%	2.3%	12.4%	3.5%	11.5%	

Significant values for Chi-square test in **boldface** ( $P \leq 0.05$ ), df = degree of freedom.

**Table 3:** Comparison of biological markers

Variables	Total Sample n = 158	Cluster 1 (33.5%) n = 53	Cluster 2 (24.7%) n = 39	Cluster 3 (28.5%) n = 45	Cluster 4 (13.3%) n = 21	Chi 2 (df, P)	Effect size	Power (1-β)
<b>Cortisol</b>						7.29	0.21	0.61
- ≤ median	51.6%	36.7%	60.5%	55.8%	65.0%	(3, 0.06)		
- > median	48.4%	63.3%	39.5%	44.2%	35.0%			
<b>Testosterone</b>						<b>7.95</b>	0.23	0.66
- ≤ median	51.3%	44.0%	68.4%	55.8%	35.0%	(3, < 0.05)		
- > median	48.7%	56.0%	31.6%	44.2%	65.0%			
<b>Estradiol</b>						1.04	0.09	0.14
- ≤ median	53.7%	55.1%	47.1%	53.5%	61.1%	(3, > 0.10)		

- > median	46.3%	44.9%	52.9%	46.5%	38.9%			
<b>DHEA-S</b>						<b>4.09</b>	<b>0.16</b>	<b>0.36</b>
- ≤ median	53.8%	53.8%	44.7%	65.1%	45.0%	(3, > 0.10)		
- > median	46.2%	46.2%	55.3%	34.9%	55.0%			
<b>Progesterone</b>						<b>1.35</b>	<b>0.09</b>	<b>0.14</b>
- ≤ median	58.4%	52.0%	63.9%	57.5%	65.0%	(3, > 0.10)		
- > median	41.6%	48.0%	36.1%	42.5%	35.0%			
<b>Ratio T/C</b>						<b>9.55</b>	<b>0.25</b>	<b>0.76</b>
- ≤ median	50.3%	53.1%	65.8%	44.2%	25.0%	(3, < 0.05)		
- > median	49.7%	46.9%	34.2%	55.8%	75.0%			

Significant values for Chi-square test **in bold** ( $P \leq 0.05$ ), Ratio T/C: ratio testosterone/cortisol, df = degree of freedom.

## DISCUSSION

In this study, we sought to elicit profiles of newly sentenced offenders based on clinical features typically associated with this population and to relate them to biological characteristics. Using MCA and cluster analysis, we identified four clusters distinguished by clinical traits that also differ significantly in terms of socio-demographic, criminal and psychiatric characteristics.

**Cluster 3** is the “intermediate” cluster. The prevalence of clinical features and criminal characteristics appears to be comparable to what has been observed in other studies of male inmates<sup>67,68</sup>. Indeed, individuals with ASPD, impulsivity, history of severe aggressions, and abuse of or dependence on alcohol, cannabis and cocaine account for only about half this cluster, a proportion similar to that in the sample as a whole. Biological-marker levels in this group are also similar to those in the greater study population.

**Cluster 1** represents an “older group with no PD”. It comprises older people who, unlike subjects in the other groups, had few incarcerations in the last year, few offences without judicial intervention, relatively few psychiatric disorders, and, most particularly, no PD. It might be suggested that these differences are due solely to the more advanced age of people in this group since SUD<sup>69</sup>, criminality<sup>29</sup>, and Cluster B PD<sup>70,71</sup>, have been consistently reported to decrease with age. Still, the small numbers of relationships and separations, psychiatric consultations and hospitalizations, and low criminal-history scores strongly suggest that this group constitutes a distinct profile.

The group is characterized by high levels of testosterone and cortisol, and a medium T/C ratio. A high level of cortisol is consistent with the hypothesis regularly put forward of a negative association between cortisol and the severity of disorders in terms of impulsivity<sup>72-74</sup>, aggressiveness and antisocial behaviours<sup>29,31,48,72</sup>. The high level of testosterone is more surprising and tends to support the notion that testosterone plays a role in dominant behaviour rather than in aggressiveness. Furthermore, it has been reported that the testosterone–aggression association is stronger among subjects with a low level of cortisol<sup>27</sup>. Hence, the

interaction between high testosterone and low cortisol may account for aggressive behaviours better than testosterone alone. No specific clinical feature which could account for the risk of criminality emerged for this older group, and more research seems necessary to cast further light on the profile.

**Clusters 2 and 4** are the groups with the most severe psychiatric and criminal characteristics. Both clusters are comprised of young people with ASPD features and numerous comorbidities including impulsivity, aggressiveness and SUD, psychiatric history of previous consultations and hospitalizations and an extensive criminal history. In keeping with previous findings<sup>31,72</sup>, both clusters are associated with low levels of cortisol. However, while Cluster 4 displays high testosterone levels and a high T/C ratio, Cluster 2 displays low scores on these measures, suggesting clinical and etiological differences between the groups.

**Cluster 4**, the “severe borderline” group, is notable for the high prevalence of BPD associated with a high frequency of suicidal behaviour. As expected, this cluster involves the more extensive psychiatric history (i.e., it includes more individuals with history of consultations and hospitalizations) known to obtain in BPD patients<sup>8,75,76</sup>. This group is consequently characterized by the association of ASPD with BPD, a co-diagnosis that has been found to be related to heightened risk of criminality<sup>1,7</sup>. Biologically, the group is associated with the highest testosterone level and T/C ratio of the four clusters, thus supporting the association between high T/C ratio and predisposition to impulsive aggression<sup>77</sup>. Finally, this group is marked by a particularly high level of sedative abuse, which, in this context, may represent an emotion-regulation function<sup>78</sup> or an equivalent of suicidal behaviour.

**Cluster 2** emerges as a “severely antisocial and criminal” group, displaying the most severe ASPD, criminal features and SUD. Unexpectedly, it presents the lowest testosterone levels and T/C ratios. Antisocial behaviour in Cluster 2 may therefore be related to different mechanisms than those suggested for Cluster 4. Animal and human studies have reported decreased testosterone during chronic consumption of alcohol, cannabis and cocaine<sup>29,79-81</sup>. Such

consumption has also been shown to contribute strongly to impulsivity<sup>12,14,15,19,82</sup>, PD<sup>83</sup> and violent behaviour<sup>69</sup>. Consequently, we postulate that antisocial behaviour in this group may arise from SUD. SUD is also known to promote criminal behavior<sup>15,68,84</sup>, thus accounting for the cluster's "criminal" profile.

Comparable behavioural outcomes in Clusters 2 and 4 may thus ultimately stem from different processes. Indeed, the differences in the biological profiles of Clusters 2 and 4 strongly suggest different etiological mechanisms. These findings thus confirm that associations between neuromodulators and antisocial behaviour can vary considerably depending on the nature of the antisocial behaviour<sup>28</sup>.

Although a robust methodology<sup>50,53</sup> was applied to more than 500 individuals to elicit these profiles, some limitations should be noted. First, the research was conducted with male offenders only. Second, the biological-marker comparisons involved fewer participants than the clinical and criminal comparisons and were run on a smaller group of individuals than the one used for the MCA. Since a minimum number of data are required to conduct an MCA and obtain adequate results<sup>52</sup>, the analysis was performed on the total sample, and the equivalence of the distributions between the total sample and the smaller one was verified. The results regarding testosterone, cortisol and the ratio between them are particularly noteworthy given the smaller sample size; further analyses with larger groups of participants are called for. The results also suggest that estradiol, progesterone and DHEA-S levels are not comorbidities that characterize the groups, though the absence of any association with these biological markers may be due to the small number of subjects included in the analyses. To cast more light on this last point, it would be valuable to compare the concentration of biological markers in this offender population with that in a control group of individuals with no criminal history or psychiatric disorders. Finally, this is a correlational, cross-sectional study, which limits the possibility of determining causal relationships between the variables.



## CONCLUSION

In this study, we sought to define profiles of offenders in terms of impulsivity, aggressiveness and substance abuse, factors that contribute substantially to the risk of criminality. Four distinct groups emerged, differentiated by clinical features and biological profiles. These results confirmed the importance of cortisol and testosterone in relation to impulsivity and aggressiveness. However, they also demonstrated that the study of the association between behavioural and biological profiles necessitates a comprehensive approach, incorporating comorbidities and steroid co-regulation. The identification of clinical profiles contributing to criminal behaviour should help optimize treatment. Specific treatments for the comorbidities associated with greater risk of criminal behaviour may help reduce the occurrence of offences<sup>15,49</sup>. Biological support for the different clinical profiles may provide a basis for adapted medical therapies.

## **Acknowledgements**

SP is holder of a junior 1 salary award from the Fonds de Recherche du Québec en Santé

This study was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (grant number: MOP-123303).

All authors declare no conflicts of interest.

## **Abbreviations list**

SUD:	substance use disorders
PD:	personality disorders
BPD:	borderline personality disorders
ASPD:	antisocial personality disorders
T/C ratio:	testosterone/cortisol ratio
MCA:	multiple correspondence analysis

## REFERENCES

1. Esbec E, Echeburúa E. Violence and personality disorders: clinical and forensic implications. *Actas Esp Psiquiatr.* 2010;38(5):249-261.
2. Fazel S, Danesh J. Serious mental disorder in 23000 prisoners: a systematic review of 62 surveys. *Lancet.* 2002;359(9306):545-550.
3. Morgan VA, Morgan F, Valuri G, Ferrante A, Castle D, Jablensky A. A whole-of-population study of the prevalence and patterns of criminal offending in people with schizophrenia and other mental illness. *Psychol Med.* 2013;43(9):1869-1880.
4. Munetz MR, Grande TP, Chambers MR. The incarceration of individuals with severe mental disorders. *Community Ment Health J.* 2001;37(4):361-372.
5. Svennerlind C, Nilsson T, Kerekes N, et al. Mentally disordered criminal offenders in the Swedish criminal system. *International Journal of Law and Psychiatry.* 2010;33(4):220-226.
6. Beauchaine TP, Klein DN, Crowell SE, et al. Multifinality in the development of personality disorders: a Biology x Sex x Environment interaction model of antisocial and borderline traits. *Dev Psychopathol.* 2009;21(3):735-770.
7. Howard RC, Huband N, Duggan C, et al. Exploring the link between personality disorder and criminality in a community sample. *J Pers Disord.* 2008;22(6):589-603.
8. Oldham JM. Borderline Personality Disorder and Suicidality. *Am J Psychiatry.* 2006;163(1):20-26.
9. Sansone RA, Chang J, Jewell B. Preventing Wounds From Healing and Borderline Personality Symptomatology. *The Primary Care Companion For CNS Disorders.* Available: <http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10007940>. Accessed 2012 Jul 12.
10. Saradjian J, Murphy N, McVey D. Delivering effective therapeutic interventions for men with severe personality disorder within a high secure prison. *Psychology, Crime & Law.* 2013;19(5-6):433-447.
11. Ahmadi J, Benrazavi L, Babaebeigi M, et al. Substance use in a sample of medical patients. *J Psychoactive Drugs.* 2008;40(3):315-319.
12. Bornoalova MA, Lejuez CW, Daughters SB, et al. Impulsivity as a common process across borderline personality and substance use disorders. *Clinical Psychology Review.* 2005;25(6):790-812.
13. Casillas A, Clark LA. Dependency, Impulsivity and Self-Harm: Traits Hypothesized to Underlie the Association Between Cluster B Personality and Substance Use Disorders. *Journal of Personality Disorders.* 2002;16(5):424-436.
14. Evren C, Cinar O, Evren B, et al. Self-mutilative behaviors in male substance-dependent inpatients and relationship with anger and aggression: mediator effect of childhood trauma. *Compr Psychiatry.* 2012;53(3):252-258.
15. Hopley AAB, Brunelle C. Personality mediators of psychopathy and substance dependence in male offenders. *Addict Behav.* 2012;37(8):947-955.
16. Lee H-J, Bagge CL, Schumacher JA, et al. Does comorbid substance use disorder exacerbate

- borderline personality features? A comparison of borderline personality disorder individuals with vs. without current substance dependence. *Personal Disord.* 2010;1(4):239-249.
17. Sargeant MN, Bornovalova MA, Trotman AJ-M, et al. Facets of impulsivity in the relationship between antisocial personality and abstinence. *Addict Behav.* 2012;37(3):293-298.
  18. Chamorro J, Bernardi S, Potenza MN, et al. Impulsivity in the general population: a national study. *J Psychiatr Res.* 2012;46(8):994-1001.
  19. Dougherty DM, Mathias CW, Marsh DM, et al. Suicidal behaviors and drug abuse: impulsivity and its assessment. *Drug Alcohol Depend.* 2004;76 Suppl:S93-S105.
  20. Fossati A, Barratt ES, Carretta I, et al. Predicting borderline and antisocial personality disorder features in nonclinical subjects using measures of impulsivity and aggressiveness. *Psychiatry Res.* 2004;125(2):161-170.
  21. Paris J. Antisocial and borderline personality disorders: two separate diagnoses or two aspects of the same psychopathology? *Compr Psychiatry.* 1997;38(4):237-242.
  22. De Barros DM, de Pádua Serafim A. Association between personality disorder and violent behavior pattern. *Forensic Sci Int.* 2008;179(1):19-22.
  23. Fossati A, Barratt ES, Borroni S, et al. Impulsivity, aggressiveness, and DSM-IV personality disorders. *Psychiatry Res.* 2007;149(1-3):157-167.
  24. Gilbert F, Daffern M, Talevski D, et al. Understanding the Personality Disorder and Aggression Relationship: An Investigation Using Contemporary Aggression Theory. *J Pers Disord.* 2013; Advance online publication. doi: 10.1521/pedi\_2013\_27\_077
  25. Douglas KS, Lilienfeld SO, Skeem JL, et al. Relation of antisocial and psychopathic traits to suicide-related behavior among offenders. *Law Hum Behav.* 2008;32(6):511-525.
  26. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, et al. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry.* 2001;158(11):1783-1793.
  27. Dawes MA, Dorn LD, Moss HB, et al. Hormonal and behavioral homeostasis in boys at risk for substance abuse. *Drug Alcohol Depend.* 1999;55(1-2):165-176.
  28. Hawes DJ, Brennan J, Dadds MR. Cortisol, callous-unemotional traits, and pathways to antisocial behavior. *Curr Opin Psychiatry.* 2009;22(4):357-362.
  29. Von der Pahlen B. The role of alcohol and steroid hormones in human aggression. *Vitam Horm.* 2005;70:415-437.
  30. Goodman A. Neurobiology of addiction: An integrative review. *Biochemical Pharmacology.* 2008;75(1):266-322.
  31. Terburg D, Morgan B, van Honk J. The testosterone-cortisol ratio: A hormonal marker for proneness to social aggression. *Int J Law Psychiatry.* 2009;32(4):216-223.
  32. Sher L. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in the pathophysiology of alcohol misuse and suicidal behavior in adolescents. *Int J Adolesc Med Health.* 2007;19(1):3-9.
  33. Van Heeringen K, Audenaert K, Van de Wiele L, et al. Cortisol in violent suicidal behaviour: association with personality and monoaminergic activity. *J Affect Disord.* 2000;60(3):181-189.
  34. Bergman B, Brismar B. Hormone levels and personality traits in abusive and suicidal male

- alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1994;18(2):311-316.
35. Birger M, Swartz M, Cohen D, et al. Aggression: the testosterone-serotonin link. *Isr Med Assoc J*. 2003;5(9):653-658.
  36. Reynolds MD, Tarter R, Kirisci L, et al. Testosterone levels and sexual maturation predict substance use disorders in adolescent boys: a prospective study. *Biol Psychiatry*. 2007;61(11):1223-1227.
  37. Giammanco M, Tabacchi G, Giammanco S, et al. Testosterone and aggressiveness. *Med Sci Monit*. 2005;11(4):RA136-145.
  38. Gustavsson G, Träskman-Bendz L, Higley JD, et al. CSF testosterone in 43 male suicide attempters. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003;13(2):105-109.
  39. Markianos M, Tripodianakis J, Istikoglou C, et al. Suicide attempt by jumping: a study of gonadal axis hormones in male suicide attempters versus men who fell by accident. *Psychiatry Res*. 2009;170(1):82-85.
  40. Becker JB, Hu M. Sex differences in drug abuse. *Front Neuroendocrinol*. 2008;29(1):36-47.
  41. DeSoto MC, Geary DC, Hoard MK, et al. Estrogen fluctuations, oral contraceptives and borderline personality. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(6):751-766.
  42. Savineau J-P, Marthan R, Dumas de la Roque E. Role of DHEA in cardiovascular diseases. *Biochem Pharmacol*. 2013;85(6):718-726.
  43. Yadid G, Sudai E, Maayan R, et al. The role of dehydroepiandrosterone (DHEA) in drug-seeking behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35(2):303-314.
  44. Chatzittofis A, Nordström P, Hellström C, Arver S, Asberg M, Jokinen J. CSF 5-HIAA, cortisol and DHEAS levels in suicide attempters. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(10):1280-1287.
  45. Kellner M, Muhtz C, Peter F, et al. Increased DHEA and DHEA-S plasma levels in patients with post-traumatic stress disorder and a history of childhood abuse. *J Psychiatr Res*. 2010;44(4):215-219.
  46. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, et al. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2009;30(1):65-91.
  47. Johansson AGM, Nikamo P, Schalling M, et al. Polymorphisms in AKR1C4 and HSD3B2 and differences in serum DHEAS and progesterone are associated with paranoid ideation during mania or hypomania in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(9):632-640.
  48. Pavlov KA, Chistiakov DA, Chekhonin VP. Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans. *J Appl Genet*. 2012;53(1):61-82.
  49. Stone MH. Disorder in the domain of the personality disorders. *Psychodyn Psychiatry*. 2012;40(1):23-45.
  50. Abdi H, Valentin D. Multiple Correspondence Analysis. *Encyclopedia of Measurement and Statistics*. SAGE Publications; 2007.
  51. Dumais A, Potvin S, Joyal C, et al. Schizophrenia and serious violence: A clinical-profile analysis incorporating impulsivity and substance-use disorders. *Schizophrenia Research*. 2011;130(1–

- 3):234-237.
52. Roux BL, Rouanet H. Geometric Data Analysis: From Correspondence Analysis to Structured Data Analysis. Springer; 2004.
  53. Murtagh F. Multiple correspondence analysis and related methods. *Psychometrika*. 2007;72(2):275-277.
  54. First MB. User's Guide for the Structured Clinical Interview for Dsm-IV Axis II Personality Disorders: Scid-II. American Psychiatric Pub; 1997.
  55. First MB. User's Guide for the Structured Clinical Interview for Dsm-IV Axis I Disorders: Scid-1 Clinician Version. American Psychiatric Pub; 1997.
  56. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. 1995;51(6):768-774.
  57. Monahan J, Steadman HJ, Appelbaum PS, et al. Developing a clinically useful actuarial tool for assessing violence risk. *Br J Psychiatry*. 2000;176:312-319.
  58. Steadman HJ, Mulvey EP, Monahan J, et al. Violence by people discharged from acute psychiatric inpatient facilities and by others in the same neighborhoods. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(5):393-401.
  59. Smith K, Conroy RW, Ehler BD. Lethality of suicide attempt rating scale. *Suicide Life Threat Behav*. 1984;14(4):215-242.
  60. Piro C, Fraioli F, Sciarra F, et al. Circadian rhythm of plasma testosterone, cortisol and gonadotropins in normal male subjects. *J Steroid Biochem*. 1973;4(3):321-329.
  61. Rose RM, Kreuz LE, Holaday JW, et al. Diurnal variation of plasma testosterone and cortisol. *J Endocrinol*. 1972;54(1):177-178.
  62. Greenacre MJ. Correspondence analysis in the social sciences: recent developments and applications. Academic Press; 1994.
  63. Clausen SE. Applied Correspondence Analysis: An Introduction. SAGE Publications; 1998.
  64. Cattell RB. The scree test for the number of factors. *Multivariate Behavioral Research*. 1966;1(2):245-276.
  65. Lebart L, Piron M, Morineau A. Statistique exploratoire multidimensionnelle. Visualisation et inférence en fouilles de données. 4<sup>ème</sup> édition. Sciences Sup, Dunod; 2006.
  66. Benzécri JP. Sur le calcul des taux d'inertie dans l'analyse d'un questionnaire, addendum et erratum à [BIN. MULT.]. *Cahiers de l'analyse des données*. 1979;4(3):377-378.
  67. Black DW, Gunter T, Loveless P, et al. Antisocial personality disorder in incarcerated offenders: Psychiatric comorbidity and quality of life. *Ann Clin Psychiatry*. 2010;22(2):113-120.
  68. Sinha R, Easton C. Substance abuse and criminality. *J Am Acad Psychiatry Law*. 1999;27(4):513-526.
  69. Hakansson A, Schlyter F, Berglund M. Associations between polysubstance use and psychiatric problems in a criminal justice population in Sweden. *Drug Alcohol Depend*. 2011;118(1):5-11.
  70. Blonigen DM. Explaining the relationship between age and crime: contributions from the developmental literature on personality. *Clin Psychol Rev*. 2010;30(1):89-100.

71. Gutiérrez F, Vall G, Peri JM, et al. Personality disorder features through the life course. *J Pers Disord.* 2012;26(5):763-774.
72. Feilhauer J, Cima M, Korebrits A, Nicolson NA. Salivary cortisol and psychopathy dimensions in detained antisocial adolescents. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(9):1586-1595.
73. Flegr J, Hampl R, Černochová D, et al. The relation of cortisol and sex hormone levels to results of psychological, performance, IQ and memory tests in military men and women. *Neuro Endocrinol Lett.* 2012;33(2):224-235.
74. Moss HB, Vanyukov MM, Martin CS. Salivary cortisol responses and the risk for substance abuse in prepubertal boys. *Biol Psychiatry.* 1995;38(8):547-555.
75. Goodman M, New A. Impulsive aggression in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2000;2(1):56-61.
76. Karaklic D, Bungener C. Course of borderline personality disorder: literature review. *Encephale.* 2010;36(5):373-379.
77. Montoya ER, Terburg D, Bos PA, et al. Testosterone, cortisol, and serotonin as key regulators of social aggression: A review and theoretical perspective. *Motiv Emot.* 2012;36(1):65-73.
78. Gratz KL, Tull MT. The relationship between emotion dysregulation and deliberate self-harm among inpatients with substance use disorders. *Cognit Ther Res.* 2010;34(6):544-553.
79. Banerjee A, Singh A, Srivastava P, et al. Effects of chronic bhang (cannabis) administration on the reproductive system of male mice. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2011;92(3):195-205.
80. Saso L. Effects of drug abuse on sexual response. *Ann Ist Super Sanita.* 2002;38(3):289-296.
81. Silva SM, Santos-Marques MJ, Madeira MD. Sexually dimorphic response of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis to chronic alcohol consumption and withdrawal. *Brain Res.* 2009;1303:61-73.
82. Verdejo-García A, Lawrence AJ, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(4):777-810.
83. Marsden J, Gossop M, Stewart D, et al. Psychiatric symptoms among clients seeking treatment for drug dependence. Intake data from the National Treatment Outcome Research Study. *Br J Psychiatry.* 2000;176:285-289.
84. Walter M, Wiesbeck GA, Dittmann V, et al. Criminal recidivism in offenders with personality disorders and substance use disorders over 8 years of time at risk. *Psychiatry Res.* 2011;186(2-3):443-445.

## RESUME EN FRANÇAIS ET CONTRIBUTION PERSONNELLE

Objectif : Les troubles de la personnalité (TP) limite et antisociale ont des caractéristiques cliniques communes (impulsivité, agressivité, troubles liés à l'utilisation de substances [TUS], et comportements suicidaires) qui sont beaucoup surreprésentées dans les populations carcérales. Ces troubles ont été associés biologiquement aux taux de testostérone et de cortisol. Cependant, les associations sont ambiguës et font l'objet de controverses, peut-être parce que ces troubles hétérogènes ont été abordés comme des construits unitaires. Un examen des profils des personnes, plutôt que des diagnostics exclusifs, pourrait produire des relations plus nettes.

Méthodes : Dans notre étude, nous avons employé l'analyse des correspondances multiples et l'analyse typologique pour identifier les sous-groupes parmi 545 détenus récemment condamnés. Les groupes ont ensuite été comparés en ce qui concerne les caractéristiques cliniques et les marqueurs biologiques, notamment les taux de cortisol, de testostérone, d'estradiol, de progestérone, et de déhydroépiandrostérone sulfoconjuguée (DHEA-S).

Résultats : Quatre groupes ayant des profils psychiatriques, criminels, et biologiques différents se sont démarqués. Cliniquement, un groupe avait des scores intermédiaires pour chacune des caractéristiques cliniques testées. Un autre groupe comportait des personnes ayant peu de comorbidité. Deux autres présentaient une impulsivité grave, un TP et un TUS. Biologiquement, les taux de cortisol étaient les plus faibles dans les 2 derniers groupes, et les plus élevés dans le groupe ayant peu de comorbidité. Conformément aux résultats précédents rapportés dans la littérature, la testostérone était plus élevée dans une population plus jeune présentant de graves symptômes psychiatriques. Toutefois, des résultats comportementaux apparemment comparables se sont révélés être reliés à des profils biologiques distincts. Aucune différence n'a été observée pour l'estradiol, la progestérone ou les taux de de DHEA-S.



Conclusions : Non seulement les résultats confirment l'importance des marqueurs biologiques dans l'étude des traits de personnalité, mais ils démontrent aussi la nécessité d'examiner le rôle des comorbidités et de la co-régulation des stéroïdes.

Ma contribution dans cette étude a été :

- L'analyse des données,
- L'interprétation des résultats,
- La rédaction de l'article, version initiale puis finale après retours de co-auteurs.

## 15. REFERENCES

---

### Publications associées à ce travail

- Horn, M., D'Hondt, F., Vaiva, G., Thomas, P., Pins, D., 2015.** Categorical perception of familiarity: Evidence for a hyper-familiarity in schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 71, 63–69. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.09.015
- Horn, M., Jardri, R., D'Hondt, F., Vaiva, G., Thomas, P., Pins, D., 2016a.** The multiple neural networks of familiarity: A meta-analysis of functional imaging studies. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 16, 176–190. doi:10.3758/s13415-015-0392-1
- Horn, M., Potvin, S., Allaire, J.-F., Côté, G., Gobbi, G., Benkirane, K., Vachon, J., Dumais, A., 2014.** Male inmate profiles and their biological correlates. *Can. J. Psychiatry.* 59, 441–9. doi:10.1177/070674371405900807
- Horn, M., Thomas, P., Pins, D., 2016b.** Preventing violence in schizophrenia: Why do delusional familiarity disorders remain so unfamiliar? *Aust. New Zeal. J. Psychiatry* 50, 1209–1209. doi:10.1177/0004867416649442
- Horn, M., Pins, D., Vaiva, G., Thomas, P., Fovet, T., Amad, A.** Les syndromes délirants d'identification : un facteur de risque de violence ? *Revue de littérature à partir d'études de cas. Delusional misidentification syndromes: a risk factor of violence? Literature review of case reports.* Soumis dans l'Encéphale
- Horn, M., D'Hondt, F., Gharib, A., Gangloff L., Dumais, A., Amad, A., Thomas, P., Fovet, P., Pins, D.** Association between serious violence and familiarity disorder among inmates with schizophrenia. Soumis dans *Scizophrenia Research.*

### Communications associées à ce travail

#### *Orales :*

- Horn M, Ameller A, Thomas P, Pins D.** Le self et la familiarité dans la schizophrénie. Congrès Français de Psychiatrie – 3ème édition. Lille, FRANCE. Décembre 2012.
- Horn M, Gangloff L, Gharib A, Thomas P.** Schizophrénie et violence: différents profils. Congrès Français de Psychiatrie – 6ème édition. Lille, FRANCE. Novembre 2015.
- Horn M.** Troubles du sentiment de familiarité et passage à l'acte violent dans la schizophrénie. Groupe de Réflexion en Psychopathologie Cognitive. Chambéry, FRANCE. Juin 2016.

#### *Affichées :*

- Horn M, Vigneron M., Thomas P, Pins D.** A quantitative study of the feeling of familiarity in

schizophrenia. Forum du GDR Psychiatrie. 3rd Biennial Schizophrenia International Research Conference. Florence, ITALIE. Avril 2012.

**Horn M**, Thomas P, Pins D. A quantitative study of the feeling of familiarity in schizophrenia. Forum du GDR Psychiatrie (GDR 3557). La Rochelle, FRANCE. Septembre 2013.

**Horn M**, Jardri R, D'Hondt F, Vaiva G, Thomas P, Pins D. Les réseaux neuronaux de la familiarité : une méta-analyse à partir d'études en imagerie fonctionnelle. Journée inter-GDR vision et Psychiatrie. Lille, FRANCE. Juin 2014.

**Horn M**, Gangloff L, Gharib A, Thomas P, Pins D. Clinical features of schizophrenia patients with violent behaviours: the need to consider distinct subtypes. Biennial Schizophrenia International Research Conference. Florence, ITALIE. Avril 2016.

## Bibliographie générale

- Aggleton, J.P., Brown, M.W., 1999. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav. Brain Sci.* 22, 425-44-89.
- Ahmadi, J., Benrazavi, L., Babaebeigi, M., Ghanizadeh, A., Ghanizadeh, M., Pridmore, S., 2008. Substance use in a sample of medical patients. *J. Psychoactive Drugs* 40, 315-319.
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E.H., Kahn, R.S., 1999. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 156, 1358-66. doi:10.1176/ajp.156.9.1358
- Amad, A., Cancel, A., Fovet, T., 2016. L'imagerie cérébrale en psychiatrie clinique : du diagnostic différentiel au machine learning. *Inf. Psychiatr.* 92, 277-84. doi:10.1684/ipe.2016.1475
- Ameller, A., Dereux, A., Dubertret, C., Vaiva, G., Thomas, P., Pins, D., 2015. 'What is more familiar than I? Self, other and familiarity in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 161, 501-505. doi:10.1016/j.schres.2014.12.007
- American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), Fifth Edition. Am. Psychiatr. Publ.
- Amlerova, J., Cavanna, A.E., Bradac, O., Javurkova, A., Marusic, P., 2012. Hyperfamiliarity in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 24, 332-335. doi:10.1016/j.yebeh.2012.04.116
- Angeli, A., Davidoff, J., Valentine, T., 2008. Face familiarity, distinctiveness, and categorical perception. *Q. J. Exp. Psychol. (Hove)*. 61, 690-707. doi:10.1080/17470210701399305
- Antonius, D., Bruce, K.L., Moisa, B., Sinclair, S.J., Malaspina, D., Trémeau, F., 2013. Familiarity preference in schizophrenia is associated with ambivalent attitudes towards others. *Schizophr. Res.* 150, 229-234. doi:10.1016/j.schres.2013.07.056
- Armarn, R., Bühlhoff, I., 2012. Male and female faces are only perceived categorically when linked to familiar identities--and when in doubt, he is a male. *Vision Res.* 63, 69-80. doi:10.1016/j.visres.2012.05.005
- Bauer, R.M., 1984. Autonomic recognition of names and faces in prosopagnosia: a neuropsychological application of the Guilty Knowledge Test. *Neuropsychologia* 22, 457-69.
- Beale, J.M., Keil, F.C., 1995. Categorical effects in the perception of faces. *Cognition* 57, 217-239.
- Besson, G., Ceccaldi, M., Barbeau, E.J., 2012. REVUE DE NEUROPSYCHOLOGIE NEUROSCIENCES COGNITIVES ET CLINIQUES Article de synthèse L'évaluation des processus de la mémoire de reconnaissance The assessment of recognition memory processes. *Rev Neuropsychol* 4, 242-54. doi:10.1684/nrp.2012.0238
- Besson, G., Ceccaldi, M., Tramoni, E., Felician, O., Didic, M., Barbeau, E.J., 2015. Fast, but not slow, familiarity is preserved in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Cortex* 65,

- 36–49. doi:10.1016/j.cortex.2014.10.020
- Bo, S., Abu-Akel, A., Kongerslev, M., Haahr, U.H., Simonsen, E., 2011. Risk factors for violence among patients with schizophrenia. *Clin. Psychol. Rev.* 31, 711–726. doi:10.1016/j.cpr.2011.03.002
- Bornovalova, M.A., W, C., Daughters, S.B., Zachary, M., Lynch, T.R., 2005. Impulsivity as a common process across borderline personality and substance use disorders. *Clin. Psychol. Rev.* 25, 790–812. doi:10.1016/j.cpr.2005.05.005
- Bortolon, C., Capdevielle, D., Raffard, S., 2015. Face recognition in schizophrenia disorder: A comprehensive review of behavioral, neuroimaging and neurophysiological studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 53, 79–107. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.03.006
- Bourget, D., Whitehurst, L., 2004. Capgras syndrome: a review of the neurophysiological correlates and presenting clinical features in cases involving physical violence. *Can. J. Psychiatry.* 49, 719–25. doi:10.1177/070674370404901102
- Boyer, P., Phillips, J.L., Rousseau, F.L., Ilivitsky, S., 2007. Hippocampal abnormalities and memory deficits: new evidence of a strong pathophysiological link in schizophrenia. *Brain Res. Rev.* 54, 92–112. doi:10.1016/j.brainresrev.2006.12.008
- Breen, N., Caine, D., Coltheart, M., 2001. Mirrored-self Misidentification: Two Cases of Focal Onset Dementia. *Neurocase* 7, 239–254. doi:10.1093/neucas/7.3.239
- Brown, M.W., Aggleton, J.P., 2001. Recognition memory: What are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 51–61. doi:10.1038/35049064
- Caharel, S., Bernard, C., Thibaut, F., Haouzir, S., Di Maggio-Clozel, C., Allio, G., Fouldrin, G., Petit, M., Lalonde, R., Rebaï, M., 2007. The effects of familiarity and emotional expression on face processing examined by ERPs in patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 95, 186–196. doi:10.1016/j.schres.2007.06.015
- Carabellese, F., Rocca, G., Candelli, C., Catanesi, R., 2014a. Mental illness, violence and delusional misidentifications: The role of Capgras' syndrome in matricide. *J. Forensic Leg. Med.* 21, 9–13. doi:10.1016/j.jflm.2013.10.012
- Carabellese, F., Rocca, G., Candelli, C., Catanesi, R., 2014b. Mental illness, violence and delusional misidentifications: the role of Capgras' syndrome in matricide. *J. Forensic Leg. Med.* 21, 9–13. doi:10.1016/j.jflm.2013.10.012
- Casillas, A., Clark, L.A., 2002. Dependency, Impulsivity and Self-Harm: Traits Hypothesized to Underlie the Association Between Cluster B Personality and Substance Use Disorders. *J. Pers. Disord.* 16, 424–436. doi:10.1521/pedi.16.5.424.22124
- Caspi, A., Houts, R.M., Belsky, D.W., Goldman-Mellor, S.J., Harrington, H., Israel, S., Meier, M.H., Ramrakha, S., Shalev, I., Poulton, R., Moffitt, T.E., 2014. The p Factor. *Clin. Psychol. Sci.* 2, 119–137. doi:10.1177/2167702613497473
- Christodoulou, G.N., 1976. Delusional hyper-identifications of the Frégoli type. Organic pathogenetic contributors. *Acta Psychiatr. Scand.* 54, 305–14.
- Christodoulou, G.N., Margariti, M., Kontaxakis, V.P., Christodoulou, N.G., 2009. The delusional misidentification syndromes: strange, fascinating, and instructive. *Curr. Psychiatry Rep.* 11, 185–9.
- Ciaramelli, E., Grady, C.L., Moscovitch, M., 2008. Top-down and bottom-up attention to memory: A hypothesis (AtoM) on the role of the posterior parietal cortex in memory retrieval. *Neuropsychologia* 46, 1828–1851. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.03.022
- Cipriani, G., Vedovello, M., Ulivi, M., Lucetti, C., Di Fiorino, A., Nuti, A., 2013. Delusional Misidentification Syndromes and Dementia. *Am. J. Alzheimer's Dis. Other Dementias®* 28, 671–678. doi:10.1177/1533317513506103
- Cloutier, J., Li, T., Mišić, B., Correll, J., Berman, M.G., 2016. Brain Network Activity During Face Perception: The Impact of Perceptual Familiarity and Individual Differences in Childhood Experience. *Cereb. Cortex.* doi:10.1093/cercor/bhw232
- Coltheart, M., Langdon, R., McKay, R., 2011. Delusional Belief. *Annu. Rev. Psychol.* 62, 271–298. doi:10.1146/annurev.psych.121208.131622

- Coltheart, M., Langdon, R., McKay, R., 2007. Schizophrenia and Monothematic Delusions. *Schizophr. Bull.* 33, 642–647. doi:10.1093/schbul/sbm017
- Comparelli, A., Kotzalidis, G.D., Di Pietro, S., Del Casale, A., De Carolis, A., 2014. A case of rapid conversion to psychosis of delusional misidentification associated with derealisation, verbal memory impairment and FDG-PET imaging abnormalities. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 23, 53–5. doi:10.1007/s00787-013-0420-z
- Corbetta, M., Shulman, G.L., 2011. Spatial Neglect and Attention Networks. *Annu. Rev. Neurosci.* 34, 569–599. doi:10.1146/annurev-neuro-061010-113731
- Courbon, P., Tusques, J., 1932. Identification délirante et fausse reconnaissance. *Ann. Med. Psychol. (Paris)*.
- Danion, J.M., Rizzo, L., Bruant, A., 1999. Functional mechanisms underlying impaired recognition memory and conscious awareness in patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 639–644.
- Darke, H., Peterman, J.S., Park, S., Sundram, S., Carter, O., 2013. Are patients with schizophrenia impaired in processing non-emotional features of human faces? *Front. Psychol.* 4, 529. doi:10.3389/fpsyg.2013.00529
- Daselaar, S.M., Fleck, M.S., Cabeza, R., 2006. Triple Dissociation in the Medial Temporal Lobes: Recollection, Familiarity, and Novelty. *J. Neurophysiol.* 96, 1902–1911. doi:10.1152/jn.01029.2005
- De Pauw, K.W., Szulecka, T.K., 1988. Dangerous delusions. Violence and the misidentification syndromes. *Br. J. Psychiatry* 152, 91–6.
- Dennis, N.A., Bowman, C.R., Vandekar, S.N., 2012. True and phantom recollection: An fMRI investigation of similar and distinct neural correlates and connectivity. *Neuroimage* 59, 2982–2993. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.09.079
- Devinsky, O., 2009. Delusional misidentifications and duplications: Right brain lesions, left brain delusions. *Neurology* 72, 80–87. doi:10.1212/01.wnl.0000338625.47892.74
- Devinsky, O., Davachi, L., Santchi, C., Quinn, B.T., Staresina, B.P., Thesen, T., 2010. Hyperfamiliarity for faces. *Neurology* 74, 970–974. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d5dc22
- Diana, R.A., Reder, L.M., Arndt, J., Park, H., 2006. Models of recognition: a review of arguments in favor of a dual-process account. *Psychon. Bull. Rev.* 13, 1–21.
- Diana, R.A., Van den Boom, W., Yonelinas, A.P., Ranganath, C., 2011. ERP correlates of source memory: unitized source information increases familiarity-based retrieval. *Brain Res.* 1367, 278–286. doi:10.1016/j.brainres.2010.10.030
- Diana, R.A., Yonelinas, A.P., Ranganath, C., 2008. The effects of unitization on familiarity-based source memory: Testing a behavioral prediction derived from neuroimaging data. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 34, 730–740. doi:10.1037/0278-7393.34.4.730
- Diana, R.A., Yonelinas, A.P., Ranganath, C., 2007. Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends Cogn. Sci.* 11, 379–386. doi:10.1016/j.tics.2007.08.001
- Dinwiddie, S.H., Yutzy, S., 1993. Dangerous delusions? Misidentification syndromes and professional negligence. *Bull. Am. Acad. Psychiatry Law* 21, 513–21.
- Donaldson, W., 1996. The role of decision processes in remembering and knowing. *Mem. Cognit.* 24, 523–33.
- Donix, M., Petrowski, K., Jurjanz, L., Huebner, T., Herold, U., Baeumler, D., Amanatidis, E.C., Poettrich, K., Smolka, M.N., Holthoff, V.A., 2010. Age and the Neural Network of Personal Familiarity. *PLoS One* 5, e15790. doi:10.1371/journal.pone.0015790
- Dörfel, D., Werner, A., Schaefer, M., von Kummer, R., Karl, A., 2009. Distinct brain networks in recognition memory share a defined region in the precuneus. *Eur. J. Neurosci.* 30, 1947–59. doi:10.1111/j.1460-9568.2009.06973.x
- Dumais, A., Potvin, S., Joyal, C., Allaire, J.-F., Stip, E., Lesage, A., Gobbi, G., Côté, G., 2011. Schizophrenia and serious violence: A clinical-profile analysis incorporating impulsivity and substance-use disorders. *Schizophr. Res.* 130, 234–237.

doi:10.1016/j.schres.2011.02.024

- Edelstyn, N.M.J., Drakeford, J., Oyebode, F., Findlay, C., 2003. Investigation of conscious recollection, false recognition and delusional misidentification in patients with schizophrenia. *Psychopathology* 36, 312–9. doi:75831
- Edwards, J., Jackson, H.J., Pattison, P.E., 2002. Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clin. Psychol. Rev.* 22, 789–832.
- Eichenbaum, H., Yonelinas, A.P., Ranganath, C., 2007. The Medial Temporal Lobe and Recognition Memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 30, 123–152. doi:10.1146/annurev.neuro.30.051606.094328
- Ellis, H.D., Young, A.W., 1990. Accounting for delusional misidentifications. *Br. J. Psychiatry* 157, 239–48.
- Evren, C., Durkaya, M., Evren, B., Dalbudak, E., Cetin, R., 2012. Relationship of relapse with impulsivity, novelty seeking and craving in male alcohol-dependent inpatients. *Drug Alcohol Rev.* 31, 81–90. doi:10.1111/j.1465-3362.2011.00303.x
- Fakra, E., Salgado-Pineda, P., Delaveau, P., Hariri, A.R., Blin, O., 2008. Neural bases of different cognitive strategies for facial affect processing in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 100, 191–205. doi:10.1016/j.schres.2007.11.040
- Fazel, S., Gulati, G., Linsell, L., Geddes, J.R., Grann, M., 2009a. Schizophrenia and Violence: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* 6, e1000120. doi:10.1371/journal.pmed.1000120
- Fazel, S., Långström, N., Hjern, A., Grann, M., Lichtenstein, P., 2009b. Schizophrenia, Substance Abuse, and Violent Crime. *JAMA* 301, 2016. doi:10.1001/jama.2009.675
- Fenker, D.B., Schott, B.H., Richardson-Klavehn, A., Heinze, H.-J., Düzel, E., 2005. Recapitulating emotional context: activity of amygdala, hippocampus and fusiform cortex during recollection and familiarity. *Eur. J. Neurosci.* 21, 1993–1999. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04033.x
- Fiacconi, C.M., Barkley, V., Finger, E.C., Carson, N., Duke, D., Rosenbaum, R.S., Gilboa, A., Köhler, S., 2014. Nature and extent of person recognition impairments associated with Capgras syndrome in Lewy body dementia. *Front. Hum. Neurosci.* 8, 726. doi:10.3389/fnhum.2014.00726
- Förstl, H., Almeida, O.P., Owen, A.M., Burns, A., Howard, R., 1991. Psychiatric, neurological and medical aspects of misidentification syndromes: a review of 260 cases. *Psychol. Med.* 21, 905–10.
- Fovet, T., Thomas, P., Adins, C., Amad, A., 2015. France's forensic psychiatry provision: the long and winding road. *The Lancet Psychiatry* 2, e20. doi:10.1016/S2215-0366(15)00272-2
- Frithsen, A., Miller, M.B., 2014. The posterior parietal cortex: Comparing remember/know and source memory tests of recollection and familiarity. *Neuropsychologia* 61, 31–44. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2014.06.011
- Gainotti, G., 2007. Face familiarity feelings, the right temporal lobe and the possible underlying neural mechanisms. *Brain Res. Rev.* 56, 214–235. doi:10.1016/j.brainresrev.2007.07.009
- Gerrans, P., Sander, D., 2014. Feeling the future: prospects for a theory of implicit prospection. *Biol. Philos.* 29, 699–710. doi:10.1007/s10539-013-9408-9
- Gimbel, S.I., Brewer, J.B., Maril, A., 2017. I know I've seen you before: Distinguishing recent-single-exposure-based familiarity from pre-existing familiarity. *Brain Res.* 1658, 11–24. doi:10.1016/j.brainres.2017.01.007
- Gobbini, M., Leibenluft, E., Santiago, N., Haxby, J. V., 2004. Social and emotional attachment in the neural representation of faces. *Neuroimage* 22, 1628–1635. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.049
- Gobbini, M.I., Haxby, J. V., 2007. Neural systems for recognition of familiar faces. *Neuropsychologia* 45, 32–41. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.04.015
- Gobbini, M.I., Haxby, J. V., 2006. Neural response to the visual familiarity of faces. *Brain Res. Bull.*

- 71, 76–82. doi:10.1016/j.brainresbull.2006.08.003
- Guillaume, F., Guillem, F., Tiberghien, G., Martin, F., Ganeva, E., Germain, M., Pampoulova, T., Stip, E., Lalonde, P., 2007. Use of the process dissociation procedure to study the contextual effects on face recognition in schizophrenia: Familiarity, associative recollection and discriminative recollection. *Psychiatry Res.* 149, 105–119. doi:10.1016/j.psychres.2006.03.015
- Haute Autorité de Santé, 2011. Dangerosité psychiatrique : étude et évaluation des facteurs de risque de violence hétéro-agressive chez les personnes ayant des troubles schizophréniques ou des troubles de l’humeur. RAPPORT D’ORIENTATION DE LA COMMISSION D’AUDITION.
- Hawco, C., Buchy, L., Bodnar, M., Izadi, S., Dell’Elce, J., Messina, K., Joober, R., Malla, A., Lepage, M., 2015. Source retrieval is not properly differentiated from object retrieval in early schizophrenia: An fMRI study using virtual reality. *NeuroImage Clin.* 7, 336–346. doi:10.1016/j.nicl.2014.08.006
- Hirstein, W., Ramachandran, V.S., 1997. Capgras syndrome: a novel probe for understanding the neural representation of the identity and familiarity of persons. *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.* 264, 437–444. doi:10.1098/rspb.1997.0062
- Hodgins, S., 2008. Violent behaviour among people with schizophrenia: a framework for investigations of causes, and effective treatment, and prevention. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 363, 2505–2518. doi:10.1098/rstb.2008.0034
- Hodgins, S., 2001. The major mental disorders and crime: Stop debating and start treating and preventing. *Int. J. Law Psychiatry* 24, 427–446. doi:10.1016/S0160-2527(01)00077-2
- Hodgins, S., Klein, S., 2017. New Clinically Relevant Findings about Violence by People with Schizophrenia. *Can. J. Psychiatry* 62, 86–93. doi:10.1177/0706743716648300
- Hodgins, S., Piatosa, M.J., Schiffer, B., 2013. Violence Among People with Schizophrenia: Phenotypes and Neurobiology, in: *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. pp. 329–368. doi:10.1007/7854\_2013\_259
- Hopley, A.A.B., Brunelle, C., 2012. Personality mediators of psychopathy and substance dependence in male offenders. *Addict. Behav.* 37, 947–955. doi:10.1016/j.addbeh.2012.03.031
- Horikawa, H., Monji, A., Sasaki, M., Maekawa, T., Onitsuka, T., Nitazaka, Y., Hirano, Y., Hirano, S., Hashioka, S., Kato, T., Yoshida, I., Kanba, S., 2006. Different SPECT findings before and after Capgras’ syndrome in interictal psychosis. *Epilepsy Behav.* 9, 189–92. doi:10.1016/j.yebeh.2006.04.016
- Irani, F., Platek, S.M., Panyavin, I.S., Calkins, M.E., Kohler, C., Siegel, S.J., Schachter, M., Gur, R.E., Gur, R.C., 2006. Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. *Schizophr. Res.* 88, 151–160. doi:10.1016/j.schres.2006.07.016
- Ismail, Z., Nguyen, M.-Q., Fischer, C.E., Schweizer, T.A., Mulsant, B.H., 2012. Neuroimaging of delusions in Alzheimer’s disease. *Psychiatry Res.* 202, 89–95. doi:10.1016/j.psychresns.2012.01.008
- Jacoby, L.L., 1991. A process dissociation framework: Separating automatic from intentional uses of memory. *J. Mem. Lang.* 30, 513–541. doi:10.1016/0749-596X(91)90025-F
- Johnson, J.D., Suzuki, M., Rugg, M.D., 2013. Recollection, familiarity, and content-sensitivity in lateral parietal cortex: a high-resolution fMRI study. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 219. doi:10.3389/fnhum.2013.00219
- Josephs, K.A., Dickson, D.W., 2007. Frontotemporal lobar degeneration with upper motor neuron disease/ primary lateral sclerosis. *Neurology* 69, 1800–1. doi:10.1212/01.wnl.0000277270.99272.7e
- Joshua, N., Rossell, S., 2009. Configural face processing in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 112, 99–103. doi:10.1016/j.schres.2009.03.033
- Joyal, C.C., Putkonen, A., Mancini-Marie, A., Hodgins, S., Kononen, M., Boulay, L., Pihlajamaki, M., Soininen, H., Stip, E., Tiihonen, J., Aronen, H.J., 2007. Violent persons with schizophrenia and

- comorbid disorders: A functional magnetic resonance imaging study. *Schizophr. Res.* 91, 97–102. doi:10.1016/j.schres.2006.12.014
- Joyal, C.C., Putkonen, A., Paaavola, P., Tiihonen, J., 2004. Characteristics and circumstances of homicidal acts committed by offenders with schizophrenia. *Psychol. Med.* 34, 433–42.
- Jurjanz, L., Donix, M., Amanatidis, E.C., Meyer, S., Poettrich, K., Huebner, T., Baeumler, D., Smolka, M.N., Holthoff, V.A., 2011. Visual Personal Familiarity in Amnestic Mild Cognitive Impairment. *PLoS One* 6, e20030. doi:10.1371/journal.pone.0020030
- Kafkas, A., Migo, E.M., 2009. Familiarity and Recollection in the Medial Temporal Lobe. *J. Neurosci.* 29, 2309–2311. doi:10.1523/JNEUROSCI.5874-08.2009
- Kafkas, A., Montaldi, D., 2012. Familiarity and recollection produce distinct eye movement, pupil and medial temporal lobe responses when memory strength is matched. *Neuropsychologia* 50, 3080–3093. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.08.001
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–76.
- Kee, K.S., Horan, W.P., Wynn, J.K., Mintz, J., Green, M.F., 2006. An analysis of categorical perception of facial emotion in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 87, 228–237. doi:10.1016/j.schres.2006.06.001
- Kiffel, C., Campanella, S., Bruyer, R., 2005. Categorical perception of faces and facial expressions: the age factor. *Exp. Aging Res.* 31, 119–147. doi:10.1080/03610730590914985
- Kim, H., 2010. Dissociating the roles of the default-mode, dorsal, and ventral networks in episodic memory retrieval. *Neuroimage* 50, 1648–1657. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.01.051
- Klein, C.A., Hirachan, S., 2014. The masks of identities: who’s who? Delusional misidentification syndromes. *J. Am. Acad. Psychiatry Law* 42, 369–78.
- Krueger, R.F., Eaton, N.R., 2015. Transdiagnostic factors of mental disorders. *World Psychiatry* 14, 27–29. doi:10.1002/wps.20175
- Krug, A., Cabanis, M., Pyka, M., Pauly, K., Kellermann, T., Walter, H., Wagner, M., Landsberg, M., Shah, N.J., Winterer, G., Wölwer, W., Brinkmeyer, J., Müller, B.W., Kärger, C., Wiedemann, G., Herrlich, J., Vogeley, K., Schilbach, L., Rapp, A., Klingberg, S., Kircher, T., 2014. Attenuated prefrontal activation during decision-making under uncertainty in schizophrenia: a multi-center fMRI study. *Schizophr. Res.* 152, 176–183. doi:10.1016/j.schres.2013.11.007
- Kuroki, N., Kashiwagi, H., Ota, M., Ishikawa, M., Kunugi, H., Sato, N., Hirabayashi, N., Ota, T., 2017. Brain structure differences among male schizophrenic patients with history of serious violent acts: an MRI voxel-based morphometric study. *BMC Psychiatry* 17, 105. doi:10.1186/s12888-017-1263-9
- Large, M.M., Niessen, O., 2011. Violence in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 125, 209–220. doi:10.1016/j.schres.2010.11.026
- Lee, D.Y., Choo, I.H., Kim, K.W., Jhoo, J.H., Youn, J.C., Lee, U.Y., Woo, J.I., 2006. White matter changes associated with psychotic symptoms in Alzheimer’s disease patients. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 18, 191–8. doi:10.1176/jnp.2006.18.2.191
- Lee, H.-J., Bagge, C.L., Schumacher, J.A., Coffey, S.F., 2010. Does comorbid substance use disorder exacerbate borderline personality features? A comparison of borderline personality disorder individuals with vs. without current substance dependence. *Personal. Disord.* 1, 239–249. doi:10.1037/a0017647
- Libby, L.A., Yonelinas, A.P., Ranganath, C., Ragland, J.D., 2013. Recollection and Familiarity in Schizophrenia: A Quantitative Review. *Biol. Psychiatry* 73, 944–950. doi:10.1016/j.biopsych.2012.10.027
- Luca, M., Bordone, A., Luca, A., Patti, A., Sortino, G., Calandra, C., 2013. Clinical features and imaging findings in a case of Capgras syndrome. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 9, 1095–9. doi:10.2147/NDT.S47293
- Maddock, R., Garrett, A., Buonocore, M., 2001. Remembering familiar people: the posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience* 104, 667–676.



doi:10.1016/S0306-4522(01)00108-7

- Mandler, G., 1980. Recognizing: The judgment of previous occurrence. *Psychol. Rev.* 87.
- Martin, C.D., Baudouin, J.-Y., Franck, N., Guillaume, F., Guillem, F., Tiberghien, G., Huron, C., 2011. Impairment not only in remembering but also in knowing previously seen faces and words in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 188, 18–23. doi:10.1016/j.psychres.2010.12.020
- Migo, E.M., Mayes, A.R., Montaldi, D., 2012. Measuring recollection and familiarity: Improving the remember/know procedure. *Conscious. Cogn.* 21, 1435–1455. doi:10.1016/j.concog.2012.04.014
- Mitchell, K.J., Johnson, M.K., 2009. Source monitoring 15 years later: What have we learned from fMRI about the neural mechanisms of source memory? *Psychol. Bull.* 135, 638–677. doi:10.1037/a0015849
- Mitchell, K.J., Johnson, M.K., Raye, C.L., Greene, E.J., 2004. Prefrontal Cortex Activity Associated with Source Monitoring in a Working Memory Task. *J. Cogn. Neurosci.* 16, 921–934. doi:10.1162/0898929041502724
- Monahan, J., MacArthur Violence Risk Assessment Study., 2001. Rethinking risk assessment : the MacArthur study of mental disorder and violence. Oxford University Press.
- Montaldi, D., Mayes, A.R., 2010. The role of recollection and familiarity in the functional differentiation of the medial temporal lobes. *Hippocampus* 20, 1291–1314. doi:10.1002/hipo.20853
- Moreira, T., Menetrey, A., Carota, A., 2010. Neurological picture. Cortical oedema: a link between delusional misidentification syndromes and hemiplegic migraine. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81, 52–3. doi:10.1136/jnnp.2009.178137
- Moriyama, Y., Muramatsu, T., Kato, M., Mimura, M., Akiyama, T., Kashima, H., 2007. Frégoli syndrome accompanied with prosopagnosia in a woman with a 40-year history of schizophrenia. *Keio J. Med.* 56, 130–4.
- Nan, Y., Knösche, T.R., Friederici, A.D., 2009. Non-musicians' perception of phrase boundaries in music: A cross-cultural ERP study. *Biol. Psychol.* 82, 70–81. doi:10.1016/j.biopsycho.2009.06.002
- Negro, E., D'Agata, F., Caroppo, P., Coriasco, M., Ferrio, F., Celegghin, A., Diano, M., Rubino, E., de Gelder, B., Rainero, I., Pinessi, L., Tamietto, M., 2015. Neurofunctional Signature of Hyperfamiliarity for Unknown Faces. *PLoS One* 10, e0129970. doi:10.1371/journal.pone.0129970
- Nolan, K.A., Volavka, J., Mohr, P., Czobor, P., 1999. Psychopathy and Violent Behavior Among Patients With Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Psychiatr. Serv.* 50, 787–792. doi:10.1176/ps.50.6.787
- Organisation mondiale de la Santé, 2002. Rapport mondial sur la violence et la santé. Geneve.
- Platel, H., Baron, J.-C., Desgranges, B., Bernard, F., Eustache, F., 2003. Semantic and episodic memory of music are subserved by distinct neural networks. *Neuroimage* 20, 244–56.
- Pollak, S.D., Kistler, D.J., 2002. Early experience is associated with the development of categorical representations for facial expressions of emotion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 9072–9076. doi:10.1073/pnas.142165999
- Pomarol-Clotet, E., Hynes, F., Ashwin, C., Bullmore, E.T., McKenna, P.J., Laws, K.R., 2010. Facial emotion processing in schizophrenia: a non-specific neuropsychological deficit? *Psychol. Med.* 40, 911–919. doi:10.1017/S0033291709991309
- Qin, P., Liu, Y., Shi, J., Wang, Y., Duncan, N., Gong, Q., Weng, X., Northoff, G., 2012. Dissociation between anterior and posterior cortical regions during self-specificity and familiarity: A combined fMRI-meta-analytic study. *Hum. Brain Mapp.* 33, 154–164. doi:10.1002/hbm.21201
- Qin, P., Northoff, G., 2011. How is our self related to midline regions and the default-mode network? *Neuroimage* 57, 1221–1233. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.05.028
- Ragland, J.D., Blumenfeld, R.S., Ramsay, I.S., Yonelinas, A., Yoon, J., Solomon, M., Carter, C.S., Ranganath, C., 2012. Neural correlates of relational and item-specific encoding during

- working and long-term memory in schizophrenia. *Neuroimage* 59, 1719–1726. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.08.055
- Ragland, J.D., Ranganath, C., Phillips, J., Boudewyn, M.A., Kring, A.M., Lesh, T.A., Long, D.L., Luck, S.J., Niendam, T.A., Solomon, M., Swaab, T.Y., Carter, C.S., 2015. Cognitive Control of Episodic Memory in Schizophrenia: Differential Role of Dorsolateral and Ventrolateral Prefrontal Cortex. *Front. Hum. Neurosci.* 9, 604. doi:10.3389/fnhum.2015.00604
- Ragland, J.D., Valdez, J.N., Loughhead, J., Gur, R.C., Gur, R.E., 2006. Functional magnetic resonance imaging of internal source monitoring in schizophrenia: Recognition with and without recollection. *Schizophr. Res.* 87, 160–171. doi:10.1016/j.schres.2006.05.008
- Ramon, M., Caharel, S., Rossion, B., 2011. The Speed of Recognition of Personally Familiar Faces. *Perception* 40, 437–449. doi:10.1068/p6794
- Ranganath, C., Yonelinas, A.P., Cohen, M.X., Dy, C.J., Tom, S.M., D’Esposito, M., 2004. Dissociable correlates of recollection and familiarity within the medial temporal lobes. *Neuropsychologia* 42, 2–13.
- Reeves, R.R., Liberto, V., 2006. Suicide associated with the Antichrist delusion. *J. Forensic Sci.* 51, 411–2. doi:10.1111/j.1556-4029.2006.00079.x
- Richard-Devantoy, S., Bouyer-Richard, A.I., Jollant, F., Mondoloni, A., Voyer, M., Senon, J.-L., 2013. Homicide, schizophrénie et abus de substances : des liaisons dangereuses ? *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 61, 339–350. doi:10.1016/j.respe.2013.01.096
- Roane, D.M., Rogers, J.D., Robinson, J.H., Feinberg, T.E., 1998. Delusional Misidentification in Association With Parkinsonism. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 10, 194–198. doi:10.1176/jnp.10.2.194
- Ryals, A.J., Cleary, A.M., Seger, C.A., 2013. Recall versus familiarity when recall fails for words and scenes: The differential roles of the hippocampus, perirhinal cortex, and category-specific cortical regions. *Brain Res.* 1492, 72–91. doi:10.1016/j.brainres.2012.10.068
- Salvatore, P., Bhuvaneshwar, C., Tohen, M., Khalsa, H.-M.K., Maggini, C., Baldessarini, R.J., 2014. Capgras’ syndrome in first-episode psychotic disorders. *Psychopathology* 47, 261–9. doi:10.1159/000357813
- Sargeant, M.N., Bornovalova, M.A., Trotman, A.J.-M., Fishman, S., Lejuez, C.W., 2012. Facets of impulsivity in the relationship between antisocial personality and abstinence. *Addict. Behav.* 37, 293–298. doi:10.1016/j.addbeh.2011.11.012
- Sass, L., Ratcliffe, M., 2017. Atmosphere: On the Phenomenology of ‘Atmospheric’ Alterations in Schizophrenia - Overall Sense of Reality, Familiarity, Vitality, Meaning, or Relevance (Ancillary Article to EAWE Domain 5). *Psychopathology* 50, 90–97. doi:10.1159/000454884
- Savic, I., Berglund, H., 2004. Passive perception of odors and semantic circuits. *Hum. Brain Mapp.* 21, 271–278. doi:10.1002/hbm.20009
- Schiffer, B., Leygraf, N., Muller, B.W., Scherbaum, N., Forsting, M., Wiltfang, J., Gizewski, E.R., Hodgins, S., 2013. Structural Brain Alterations Associated With Schizophrenia Preceded by Conduct Disorder: A Common and Distinct Subtype of Schizophrenia? *Schizophr. Bull.* 39, 1115–1128. doi:10.1093/schbul/sbs115
- Schneider, F., Gur, R.C., Koch, K., Backes, V., Amunts, K., Shah, N.J., Bilker, W., Gur, R.E., Habel, U., 2006. Impairment in the Specificity of Emotion Processing in Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 163, 442–447. doi:10.1176/appi.ajp.163.3.442
- Schon, K., Quiroz, Y.T., Hasselmo, M.E., Stern, C.E., 2009. Greater Working Memory Load Results in Greater Medial Temporal Activity at Retrieval. *Cereb. Cortex* 19, 2561–2571. doi:10.1093/cercor/bhp006
- Shin, Y.-W., Na, M.H., Ha, T.H., Kang, D.-H., Yoo, S.-Y., Kwon, J.S., 2008. Dysfunction in configural face processing in patients with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 34, 538–543. doi:10.1093/schbul/sbm118
- Silva, J.A., Harry, B.E., Leong, G.B., Weinstock, R., 1996. Dangerous delusional misidentification and homicide. *J. Forensic Sci.* 41, 641–4.

- Silva, J.A., Leong, G.B., Rhodes, L.J., Weinstock, R., 1997. A new variant of “subjective” delusional misidentification associated with aggression. *J. Forensic Sci.* 42, 406–10.
- Silva, J.A., Leong, G.B., Weinstock, R., 1992. The dangerousness of persons with misidentification syndromes. *Bull. Am. Acad. Psychiatry Law* 20, 77–86.
- Silva, J.A., Leong, G.B., Weinstock, R., Klein, R.L., 1995. Psychiatric factors associated with dangerous misidentification delusions. *Bull. Am. Acad. Psychiatry Law* 23, 53–61.
- Silva, J.A., Leong, G.B., Weinstock, R., Sharma, K.K., Klein, R.L., 1994. Delusional misidentification syndromes and dangerousness. *Psychopathology* 27, 215–9.
- Skinner, E.I., Fernandes, M.A., 2007. Neural correlates of recollection and familiarity: A review of neuroimaging and patient data. *Neuropsychologia* 45, 2163–2179. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.007
- Song, Z., Jeneson, A., Squire, L.R., 2011. Medial Temporal Lobe Function and Recognition Memory: A Novel Approach to Separating the Contribution of Recollection and Familiarity. *J. Neurosci.* 31, 16026–16032. doi:10.1523/JNEUROSCI.3012-11.2011
- Song, Z., Jeneson, A., Squire, L.R., 2011. Medial Temporal Lobe Function and Recognition Memory: A Novel Approach to Separating the Contribution of Recollection and Familiarity. *J. Neurosci.* 31, 16026–16032. doi:10.1523/JNEUROSCI.3012-11.2011
- Squire, L.R., Wixted, J.T., Clark, R.E., 2007. Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 872–883. doi:10.1038/nrn2154
- Staresina, B.P., Fell, J., Do Lam, A.T.A., Axmacher, N., Henson, R.N., 2012. Memory signals are temporally dissociated in and across human hippocampus and perirhinal cortex. *Nat. Neurosci.* 15, 1167–1173. doi:10.1038/nn.3154
- Steadman, H.J., Mulvey, E.P., Monahan, J., Robbins, P.C., Appelbaum, P.S., Grisso, T., Roth, L.H., Silver, E., 1998. Violence by people discharged from acute psychiatric inpatient facilities and by others in the same neighborhoods. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 393–401.
- Stretch, V., Wixted, J.T., 1998. Decision rules for recognition memory confidence judgments. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 24, 1397–1410.
- Swanson, J.W., Swartz, M.S., Van Dorn, R.A., Elbogen, E.B., Wagner, H.R., Rosenheck, R.A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Lieberman, J.A., 2006. A National Study of Violent Behavior in Persons With Schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 490. doi:10.1001/archpsyc.63.5.490
- Swanson, J.W., Swartz, M.S., Van Dorn, R.A., Volavka, J., Monahan, J., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Wagner, H.R., Elbogen, E.B., Lieberman, J.A., CATIE investigators, 2008. Comparison of antipsychotic medication effects on reducing violence in people with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 193, 37–43. doi:10.1192/bjp.bp.107.042630
- Taylor, P.J., 2008. Psychosis and Violence: Stories, Fears, and Reality. *Can. J. Psychiatry* 53, 647–659. doi:10.1177/070674370805301004
- Thiel, C.M., Studte, S., Hildebrandt, H., Huster, R., Weerda, R., 2014. When a loved one feels unfamiliar: A case study on the neural basis of Capgras delusion. *Cortex* 52, 75–85. doi:10.1016/j.cortex.2013.11.011
- Thomas, P., Amad, A., Fovet, T., 2016. Schizophrénie et addictions : les liaisons dangereuses. *Encephale*. 42, S18–S22. doi:10.1016/S0013-7006(16)30218-4
- Tranel, D., Damasio, A.R., 1985. Knowledge without awareness: an autonomic index of facial recognition by prosopagnosics. *Science* 228, 1453–4.
- Trinkler, I., King, J.A., Doeller, C.F., Rugg, M.D., Burgess, N., 2009. Neural bases of autobiographical support for episodic recollection of faces. *Hippocampus* 19, 718–730. doi:10.1002/hipo.20556
- Tulving, E., 1985. Memory and consciousness. *Can. Psychol. / Psychol. Can.* 26, 1–12.
- Van Lanker, D., 1991. Personal relevance and the human right hemisphere. *Brain Cogn.* 17, 69–72.
- van Os, J., Kapur, S., 2009. Schizophrenia. *Lancet* 374, 635–645. doi:10.1016/S0140-6736(09)60995-8
- Velpry, L., Eyraud, B., 2014. Réguler les pratiques contraignantes de soin en santé mentale :

- recompositions et enjeux, in: Pascal, J.-C., Hanon, C. (Eds.), *Consentement et Contrainte Dans Les Soins En Psychiatrie*. Doin Editions.
- Ventura, J., Wood, R.C., Jimenez, A.M., Helleman, G.S., 2013. Neurocognition and symptoms identify links between facial recognition and emotion processing in schizophrenia: Meta-analytic findings. *Schizophr. Res.* 151, 78–84. doi:10.1016/j.schres.2013.10.015
- Verstichel, P., 2001. Troubles de la reconnaissance des visages: reconnaissance implicite, sentiment de familiarité, rôle de chaque hémisphère | Académie nationale de médecine. *Bull. Acad. Natle Méd* 185, 537–553.
- Vilberg, K.L., Rugg, M.D., 2008. Memory retrieval and the parietal cortex: A review of evidence from a dual-process perspective. *Neuropsychologia* 46, 1787–1799. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.01.004
- Volavka, J., 2013. Violence in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatr. Danub.* 25, 24–33.
- Volavka, J., Citrome, L., 2011. Pathways to Aggression in Schizophrenia Affect Results of Treatment. *Schizophr. Bull.* 37, 921–929. doi:10.1093/schbul/sbr041
- von Kriegstein, K., Kleinschmidt, A., Sterzer, P., Giraud, A.-L., 2005. Interaction of face and voice areas during speaker recognition. *J. Cogn. Neurosci.* 17, 367–376. doi:10.1162/0898929053279577
- Vuilleumier, P., Mohr, C., Valenza, N., Wetzell, C., Landis, T., 2003. Hyperfamiliarity for unknown faces after left lateral temporo-occipital venous infarction: a double dissociation with prosopagnosia. *Brain* 126, 889–907.
- Wais, P.E., 2008. fMRI signals associated with memory strength in the medial temporal lobes: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 46, 3185–3196. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.025
- Walther, S., Federspiel, A., Horn, H., Wirth, M., Bianchi, P., Strik, W., Müller, T.J., 2010. Performance during Face Processing Differentiates Schizophrenia Patients with Delusional Misidentifications. *Psychopathology* 43, 127–136. doi:10.1159/000277002
- Watson, T.L., 2013. Implications of holistic face processing in autism and schizophrenia. *Front. Psychol.* 4, 414. doi:10.3389/fpsyg.2013.00414
- Weiss, E.M., 2012. Neuroimaging and Neurocognitive Correlates of Aggression and Violence in Schizophrenia. *Scientifica (Cairo)*. 2012, 1–12. doi:10.6064/2012/158646
- Wheeler, M.E., Buckner, R.L., 2003. Functional dissociation among components of remembering: control, perceived oldness, and content. *J. Neurosci.* 23, 3869–80.
- Witt, K., van Dorn, R., Fazel, S., 2013. Risk Factors for Violence in Psychosis: Systematic Review and Meta-Regression Analysis of 110 Studies. *PLoS One* 8, e55942. doi:10.1371/journal.pone.0055942
- Wixted, J.T., 2009. Remember/Know judgments in cognitive neuroscience: An illustration of the underrepresented point of view. *Learn. Mem.* 16, 406–412. doi:10.1101/lm.1312809
- Wixted, J.T., Mickes, L., 2010. A continuous dual-process model of remember/know judgments. *Psychol. Rev.* 117, 1025–1054. doi:10.1037/a0020874
- Yonelinas, A.P., 2001. Components of episodic memory: the contribution of recollection and familiarity. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 356, 1363–1374. doi:10.1098/rstb.2001.0939
- Yonelinas, A.P., 1994. Receiver-operating characteristics in recognition memory: evidence for a dual-process model. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 20, 1341–54.
- Yonelinas, A.P., Aly, M., Wang, W.-C., Koen, J.D., 2010. Recollection and familiarity: Examining controversial assumptions and new directions. *Hippocampus* 20, 1178–1194. doi:10.1002/hipo.20864
- Yonelinas, A.P., Otten, L.J., Shaw, K.N., Rugg, M.D., 2005. Separating the Brain Regions Involved in Recollection and Familiarity in Recognition Memory. *J. Neurosci.* 25, 3002–3008. doi:10.1523/JNEUROSCI.5295-04.2005
- Yovel, G., Paller, K.A., 2004. The neural basis of the butcher-on-the-bus phenomenon: when a face seems familiar but is not remembered. *Neuroimage* 21, 789–800. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.09.034

