

# Les synchronicités historiques de la Chaire Eli Lilly Canada de recherche en schizophrénie

## The historical synchronicities of the Eli Lilly Canada Chair on schizophrenia research

Stéphane Potvin et Emmanuel Stip

Volume 49, numéro 2, automne 2024

Voyage à travers 150 ans de psychiatrie : l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/1114414ar>

DOI : <https://doi.org/10.7202/1114414ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

Revue Santé mentale au Québec

ISSN

0383-6320 (imprimé)

1708-3923 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Potvin, S. & Stip, E. (2024). Les synchronicités historiques de la Chaire Eli Lilly Canada de recherche en schizophrénie. *Santé mentale au Québec*, 49(2), 271–295. <https://doi.org/10.7202/1114414ar>

Résumé de l'article

**Contexte** Créée en 2004, la Chaire Eli Lilly Canada de recherche en schizophrénie a été financée par la compagnie Eli Lilly, l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal, l'Hôpital Sacré-Coeur et le Centre hospitalier de l'Université de Montréal. L'objectif du présent article est d'effectuer un survol historique des activités scientifiques de la Chaire depuis sa création.

**Méthode** Afin de procéder à ce compte-rendu historique, nous avons adopté une approche bibliométrique. Nous avons effectué une fouille dans PubMed de tous les articles publiés par l'un et/ou l'autre des titulaires de la Chaire depuis sa création en 2004. Une fois les articles identifiés, nous avons comptabilisé toutes les fois que ces articles ont été cités dans la littérature. Ce décompte a été effectué à l'aide de Google Scholar. Nous avons également fait le décompte des principaux thèmes abordés dans ces articles. Comme grille d'interprétation des travaux scientifiques, nous avons adopté une perspective externaliste.

**Résultats** Depuis sa création en 2004, la Chaire a publié un total de 295 articles scientifiques, lesquels ont été cités 12 892 fois. Les principaux thèmes abordés dans ces articles sont la cognition, la neuroimagerie et les antipsychotiques, suivis de la toxicomanie, les interventions psychosociales et la résistance au traitement. Les articles les plus influents ont montré la présence d'un syndrome inflammatoire, des difficultés du sommeil dans la schizophrénie, en plus de corroborer l'hypothèse de la saillance aberrante de la psychose, de réfuter l'hypothèse de la latéralisation du langage dans la schizophrénie, et d'établir des liens entre le traitement antipsychotique et la COVID-19.

**Discussion** D'une perspective externaliste, l'évolution des travaux de la Chaire a été influencée par d'importants facteurs externes à la logique de la découverte scientifique, soit la commercialisation de plusieurs antipsychotiques au cours des années 1990-2000, la relative démocratisation de la neuroimagerie au cours des années 2000-2010, la légalisation du cannabis à des fins récréatives en 2018 au Canada et l'essor de la santé numérique – notamment la réalité virtuelle – au cours de la dernière décennie. En contrepartie, l'intérêt porté à la neurobiologie des comportements violents et la tendance à publier dans des revues francophones sont des tendances ne cadrant pas avec les tendances sociales en cours. L'article se conclut par une réflexion sur la nature du concept de la psychose.

# Les synchronicités historiques de la Chaire Eli Lilly Canada de recherche en schizophrénie

Stéphane Potvin<sup>a</sup>

Emmanuel Stip<sup>a</sup>

**RÉSUMÉ** ■ **Contexte** Créée en 2004, la Chaire Eli Lilly Canada de recherche en schizophrénie a été financée par la compagnie Eli Lilly, l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal, l'Hôpital Sacré-Cœur et le Centre hospitalier de l'Université de Montréal. L'objectif du présent article est d'effectuer un survol historique des activités scientifiques de la Chaire depuis sa création.

**Méthode** Afin de procéder à ce compte-rendu historique, nous avons adopté une approche bibliométrique. Nous avons effectué une fouille dans PubMed de tous les articles publiés par l'un et/ou l'autre des titulaires de la Chaire depuis sa création en 2004. Une fois les articles identifiés, nous avons comptabilisé toutes les fois que ces articles ont été cités dans la littérature. Ce décompte a été effectué à l'aide de Google Scholar. Nous avons également fait le décompte des principaux thèmes abordés dans ces articles. Comme grille d'interprétation des travaux scientifiques, nous avons adopté une perspective externaliste.

**Résultats** Depuis sa création en 2004, la Chaire a publié un total de 295 articles scientifiques, lesquels ont été cités 12 892 fois. Les principaux thèmes abordés dans ces articles sont la cognition, la neuroimagerie et les antipsychotiques, suivis de la toxicomanie, les interventions psychosociales et la résistance au traitement. Les articles les plus influents ont montré la présence d'un syndrome inflammatoire, des difficultés du sommeil dans la schizophrénie, en plus de corroborer l'hypothèse de la saillance aberrante de la psychose, de réfuter l'hypothèse de

---

a. Université de Montréal.

la latéralisation du langage dans la schizophrénie, et d'établir des liens entre le traitement antipsychotique et la COVID-19.

**Discussion** D'une perspective externaliste, l'évolution des travaux de la Chaire a été influencée par d'importants facteurs externes à la logique de la découverte scientifique, soit la commercialisation de plusieurs antipsychotiques au cours des années 1990-2000, la relative démocratisation de la neuroimagerie au cours des années 2000-2010, la légalisation du cannabis à des fins récréatives en 2018 au Canada et l'essor de la santé numérique – notamment la réalité virtuelle – au cours de la dernière décennie. En contrepartie, l'intérêt porté à la neurobiologie des comportements violents et la tendance à publier dans des revues francophones sont des tendances ne cadrant pas avec les tendances sociales en cours. L'article se conclut par une réflexion sur la nature du concept de la psychose.

**MOTS CLÉS** ■ schizophrénie, psychose, chaire de recherche, bibliométrie, externalisme

## The historical synchronicities of the Eli Lilly Canada Chair on schizophrenia research

**ABSTRACT** ■ **Background** Created in 2004, the Eli Lilly Canada Chair on schizophrenia research was funded by Eli Lilly, the Institut universitaire en santé mentale de Montréal, Hôpital Sacré-Cœur and Centre hospitalier de l'Université de Montréal. The aim of this article is to provide an historical overview of the scientific activities of the Chair since its inception.

**Method** In order to carry out this historical account, we adopted a bibliometric approach. We carried out a PubMed search of all articles published by any of the Chair holders since its creation in 2004. Once the articles had been identified, we counted all the times they had been cited in the literature. This was done using Google Scholar. We also counted the main themes addressed in these articles. We adopted an externalist perspective for the interpretation of the scientific work.

**Results** Since its creation in 2004, the Chair has published a total of 295 scientific articles, which have been cited 12,892 times. The main themes addressed in these articles are cognition, neuroimaging and antipsychotics, followed by addiction, psychosocial interventions and treatment resistance. The most influential articles showed the presence of an inflammatory syndrome and sleep difficulties in schizophrenia, in addition to corroborating the aberrant salience hypothesis of psychosis, disproving the lateralization of language hypothesis in schizophrenia, and establishing links between antipsychotic treatment and COVID-19.

**Discussion** From an externalist perspective, the evolution of the Chair's work has been influenced by important factors external to the logic of scientific discovery, namely the commercialization of several antipsychotics during the 1990s-2000s, the relative democratization of neuroimaging during the 2000-2010s, the legalization of cannabis use for recreational purposes in 2018 in Canada, and the rise

of digital health—notably virtual reality—over the past decade. Conversely, the focus on the neurobiology of violent behavior and the tendency to publish in French-language journals are trends that run counter to current social trends. The article concludes with a reflection on the nature of the concept of psychosis.

**KEYWORDS** ■ schizophrenia, psychosis, research chair, bibliometry, externalism

## Introduction

Sachant que la schizophrénie est l'une des 10 principales causes d'invalidité dans les pays développés selon l'Organisation mondiale de la Santé, la Chaire Eli Lilly Canada de recherche en schizophrénie a été créée en 2004. Il s'agit d'une chaire philanthropique financée par la compagnie Eli Lilly, l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal (IUSMM), le Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et l'Hôpital du Sacré-Cœur. Bien que l'enracinement principal de la Chaire soit l'IUSMM, les activités de la Chaire se déroulent également au CHUM et au Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) du Nord-de-l'Île-de-Montréal. Le premier titulaire de la Chaire a réalisé un mandat de 2004 à 2014. Le second titulaire a pris relais en 2014 et son mandat est toujours en cours. Durant le premier mandat, la mission de la Chaire était d'abord et avant tout d'étudier les déficits cognitifs associés à la schizophrénie ainsi que leurs corrélats neurophysiologiques, et d'étudier les effets cognitifs des antipsychotiques. Le second mandat a aussi placé la cognition au centre de ses investigations, mais en accordant une importance accrue aux effets des substances psychoactives. Dans les 2 mandats, le transfert de connaissances a constitué une priorité. Chaque année, depuis 2004, le titulaire de la Chaire rencontre le comité de gestion, lequel est constitué de membres provenant du Département de psychiatrie de l'Université de Montréal, de la philanthropie, de l'IUSMM, du CHUM et du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal. Le but de ces rencontres est de valider les orientations de la Chaire et les dépenses encourues sur une base annuelle. Parmi les dépenses courantes, les fonds de la Chaire ont servi à offrir des bourses d'appoint à des étudiants et étudiantes aux cycles supérieurs, à verser des compléments salariaux à des assistant(e)s de recherche, à organiser des journées scientifiques, à payer des frais de publication en libre accès ou encore à défrayer des services en biostatistiques. Le titulaire est également accompagné d'un

comité scientifique local et international qui peut être consulté afin de discuter de la stratégie scientifique de la Chaire.

Selon les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), les processus et les approches de dissémination des connaissances doivent être fondés sur des données contextuelles de grande qualité. Une Chaire de recherche philanthropique a dans ses missions le devoir d'examiner aussi en quoi son activité contribue à l'avancement du savoir. L'histoire de 150 ans de l'IUSMM est une période qui peut se découper en fonction des contextes et des réalisations scientifiques, et la Chaire ne représente qu'une minime portion de ce temps. Comment, dans cette courte opportunité historique, peut-on examiner la production de la Chaire et son rôle dans la dissémination du savoir ?

Ainsi, l'objectif du présent article est d'effectuer un survol historique des activités scientifiques de la Chaire depuis sa création. En adoptant une approche bibliométrique, l'article vise à déterminer le nombre d'articles qui ont été publiés par les titulaires, les thèmes principaux qui ont été abordés, le nombre de fois que ces articles ont été cités dans la littérature, en plus de porter attention aux journaux où les articles de la Chaire ont été publiés. Afin d'interpréter les observations qui découlent de cette analyse bibliométrique, nous proposons d'adopter une approche à la fois internaliste et externaliste, empruntée au domaine de la philosophie des sciences. Selon cette perspective, la quête scientifique peut être réellement comprise en tenant compte autant de logique de la découverte scientifique qu'aux facteurs externes pouvant influencer l'exercice de la science, incluant des facteurs économiques, technologiques, législatifs et/ou culturels (Kuhn, 1962).

## **Méthodes**

Afin de procéder à ce compte-rendu historique, nous avons adopté une approche bibliométrique. Nous avons effectué une recherche dans PubMed de tous les articles publiés par l'un et/ou l'autre des titulaires de la Chaire depuis sa création en 2004 jusqu'au 15 novembre 2023. Nous avons éliminé les doublons et exclu tous les articles des titulaires qui ne portent pas sur la schizophrénie ou la psychose. Une fois les articles identifiés, nous avons comptabilisé toutes les fois que ces articles ont été cités dans la littérature. Ce décompte a été effectué à l'aide de Google Scholar. Nous avons ensuite lu les abrégés de tous les articles identifiés afin de déterminer les thèmes principaux abordés dans chacun de ceux-ci. Nous avons ensuite comptabilisé le nombre

d'articles ayant abordé ces thèmes. Par thèmes, nous entendons non seulement des thématiques d'intérêt (p. ex. cognition, neuroimagerie, etc.), mais également les types de devis et d'approches utilisés (p. ex. essai randomisé contrôlé, étude longitudinale, etc.). Par ailleurs, nous avons aussi identifié les articles publiés par l'un et/ou l'autre des titulaires de la Chaire ayant été les plus cités dans la littérature, toujours à l'aide de Google Scholar. Dans la même optique, nous avons aussi identifié les articles ayant été publiés dans les meilleures revues scientifiques par l'un et/ou l'autre des titulaires de la Chaire. Comme critère, nous avons utilisé un facteur d'impact égal ou supérieur à 10. Enfin, nous avons fait l'inventaire des journaux scientifiques dans lesquels les travaux de la Chaire ont été les plus fréquemment publiés. Nous avons aussi fait le décompte des principales subventions obtenues, et brossé un portrait du nombre d'étudiant(e)s formé(e)s aux cycles supérieurs. Comme grille d'interprétation des travaux de la Chaire et des indicateurs recueillis, nous proposons de porter une attention particulière aux facteurs externes à la science ayant pu exercer une influence sur les priorités de la Chaire depuis sa création (Kuhn, 1962).

## **Résultats**

Depuis sa création en 2004, la Chaire a publié un total de 295 articles scientifiques disponibles sur PudMed. C'est donc sans compter les chapitres de livre et les articles publiés dans des revues non indexées dans PubMed. Ces 295 articles ont été cités 12 892 fois selon les données disponibles sur Google Scholar.

### **Les thèmes les plus fréquemment abordés**

Comme l'illustre le Tableau 1, les thèmes les plus fréquemment abordés dans les articles scientifiques de la Chaire sont d'abord et avant tout la cognition, la neuroimagerie et les antipsychotiques.

En ce qui a trait à la cognition, la Chaire a apporté une contribution significative quant à l'effort visant à documenter l'amplitude et la nature des déficits des personnes atteintes de la schizophrénie, avec une attention particulière visant à montrer que ces déficits ont un effet sur les capacités de fonctionnement social et occupationnel (Semkovska et coll., 2004). Une attention particulière de l'étude de la cognition était dirigée vers la validation écologique des mesures. L'autre originalité de la Chaire était de privilégier le développement technologique, à

TABLEAU 1

## Thèmes les plus fréquemment abordés

Thème	Nombre d'articles
Cognition	<b>74</b>
– Neuro-cognition	67
– Cognition sociale	7
Neuroimagerie	<b>72</b>
– Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle	55
– Imagerie anatomique	7
– Électro-encéphalographie	10
Antipsychotiques	<b>71</b>
– Antipsychotiques	48
– Injectables	15
– Clozapine	8
Substances psychoactives	<b>52</b>
– Substances autres que le cannabis	33
– Cannabis	19
Stade de la psychose	<b>41</b>
– Résistance au traitement	18
– Vulnérabilité psychotique	12
– Premier épisode psychotique	11
Traitement émotionnel	<b>35</b>
Essais cliniques, incluant les essais randomisés contrôlés	<b>31</b>
Médecine fondée sur les évidences	<b>31</b>
– Méta-analyse	22
– Revue systématique	9
Interventions psychosociales	<b>29</b>
Fonctionnement et qualité de vie	<b>15</b>
Violence	<b>15</b>
Études longitudinales	<b>15</b>
Santé physique (p. ex. troubles cardiométaboliques)	<b>15</b>
Réalité virtuelle	<b>14</b>
Hospitalisations et utilisation de services	<b>12</b>
Récompense et <i>cravings</i>	<b>10</b>
Biomarqueurs (p. ex. inflammation)	<b>10</b>
Différences homme-femme	<b>9</b>
Cas anecdotiques	<b>8</b>
Bases de données administratives	<b>8</b>
Symptômes extrapyramidaux	<b>8</b>
Médicaments adjuvants	<b>8</b>
Apprentissage automatique	<b>7</b>
Analyses qualitatives	<b>7</b>
Échelles psychométriques	<b>6</b>
Sommeil	<b>6</b>

cette époque du *Blackberry*, l'âge d'or du téléphone à clavier dans des stratégies de mesures distribuées et de remédiation cognitive (Stip et Rialle, 2005). Ces technologies offraient des solutions aux personnes psychotiques avec des difficultés ou handicaps cognitifs en matière de prestation de soins, de réduction de la charge de travail et de socialisation. Au sein de la remédiation cognitive environnementale, on retrouvait la mesure des activités de la vie quotidienne, l'aide aux tâches de la vie quotidienne et la maison intelligente en matière de santé.

Considérant que la schizophrénie se caractérise par une non-reconnaissance du trouble (manque d'*insight*), la Chaire a développé l'une des premières échelles autorapportées visant à mesurer les plaintes cognitives subjectives des patient(e)s, soit la *Subjective Scale to Investigate Cognition in Schizophrenia* (SSTICS). Avec cette échelle, la Chaire a pu montrer que les personnes atteintes de la schizophrénie se plaignent bel et bien de déficits cognitifs, mais que ceux-ci corrèlent faiblement avec les déficits cognitifs qu'on peut mesurer objectivement avec des tests standardisés. En contrepartie, les plaintes cognitives subjectives corrèlent significativement avec les symptômes dépressifs des patient(e)s (Potvin et Stip, 2014). Signe de l'intérêt que suscite ce champ d'investigation, cette échelle a été traduite en 12 langues depuis sa validation.

Concernant la neuroimagerie, la Chaire a été l'une des premières à investiguer, dans la schizophrénie, les corrélats neurophysiologiques des déficits de la mémoire de travail, des hallucinations auditives réfractaires, de l'émoussement de l'affect, des comportements violents, des états de manque (*cravings*) pour la cigarette et des modifications de l'appétit induites par l'olanzapine (Stip et coll., 2012). Ces travaux pionniers ont fait école. Dans le cadre d'une collaboration avec Dre Adrianna Mendrek, la Chaire a mis en évidence l'existence d'un dimorphisme sexuel inversé chez les personnes atteintes de la schizophrénie en train d'exécuter une tâche visuo-spatiale (Mendrek et Stip, 2011). Ce dernier exemple illustre un intérêt pour les différences homme-femme bien avant que l'équité, la diversité et l'inclusion ne deviennent une priorité à l'échelle canadienne durant les mandats du Parti libéral dirigé par Justin Trudeau. Enfin, la Chaire a montré que le cerveau semble jouer un rôle fonctionnel important dans la schizophrénie (Lungu et coll., 2013), de sorte qu'il est désormais considéré comme une cible de stimulation en neuromodulation (Hua et coll., 2024).

En ce qui a trait aux antipsychotiques, la Chaire s'est étroitement intéressée, dans les premières années, à leurs effets sur le fonctionnement cognitif des patient(e)s (Stip, 2006). À partir de 2015, l'intérêt s'est



davantage tourné vers l'utilisation des antipsychotiques injectables et de leurs effets sur les hospitalisations psychiatriques à partir de données administratives comme celles de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et de données recueillies à la fois à l'IUSMM et au CHUM (Dre Abdel-Baki), de même que vers l'élaboration, par approche consensuelle, d'algorithmes de traitement. C'est ainsi que fût créée une succession d'algorithmes sur les antipsychotiques injectables à Longue-Action (LA) grâce à la collaboration des 4 facultés de médecine du Québec, l'implication de l'Association des médecins psychiatres du Québec et une large collecte d'avis de clinicien(ne)s à travers la province. La dernière version de cet algorithme dit QAAPAPLE proposait pour la première fois le concept d'intervalle court ou long dans l'arsenal thérapeutique des LAs (Stip et coll., 2020).

En plus de ces thèmes fédérateurs (cognition, neuroimagerie et antipsychotiques), d'autres thèmes sont également dignes de mention, incluant les substances psychoactives, les stades de la psychose et les interventions psychosociales. En ce qui concerne les substances psychoactives (incluant le cannabis), les travaux de la Chaire ont permis de montrer leurs effets néfastes sur les symptômes positifs et dépressifs des patient(e)s, leur capacité fonctionnelle, leurs comportements violents, les symptômes extrapyramidaux induits par les antipsychotiques et leurs structures anatomiques sous-corticales (Ouellet-Plamondon et coll., 2017). Une partie de ces travaux a été réalisée en collaboration avec le CHUM (Dre Abdel-Baki). La Chaire a aussi été l'une des premières à montrer que le système des cannabinoïdes endogènes, qui médie les effets du cannabis dans le cerveau, joue un rôle dans la pathophysiologie de la schizophrénie (Potvin et coll., 2008). L'importance des travaux sur la comorbidité a valu à la Chaire l'octroi de 11 subventions des Instituts de recherche en santé du Canada et des Fonds de recherche du Québec depuis 2016. De plus, l'un des deux titulaires de la Chaire a été invité à participer à des comités aviseurs des IRSC et du gouvernement du Québec sur des enjeux relatifs à la légalisation du cannabis à des fins récréatives.

En ce qui a trait aux interventions psychosociales, la Chaire a participé à l'adaptation québécoise de l'*Integrated Psychological Treatment* (IPT). L'IPT est une thérapie de groupe cognitivo-comportementale comprenant 6 modules (déficits cognitifs, perception sociale, communications verbales, habiletés sociales, gestion émotionnelle et résolution de problèmes). L'IPT a maintenant été implantée dans une dizaine de milieux au Québec par l'équipe de Dre Catherine Briand, incluant celui

de la psychiatrie légale (Briand et coll., 2010). Depuis 2018, la Chaire s'est plutôt intéressée au développement de thérapies en réalité virtuelle, notamment la thérapie Avatar pour les hallucinations réfractaires (du Sert et coll., 2018). Cette thérapie demande aux patient(e)s de créer une représentation synthétique de leur voix, laquelle est animée en temps réel par le thérapeute. L'un des objectifs de la thérapie est d'aider les patient(e)s à mieux gérer les propos menaçants et dénigrants de leur voix. Cette thérapie a eu des répercussions à l'échelle internationale, incluant l'adaptation de cette approche dans le contexte culturel des Émirats arabes unis.

En ce qui a trait aux stades de la psychose, il est intrigant d'observer que les travaux de la Chaire n'ont pas complètement suivi la tendance lourde à l'échelle internationale, à savoir que la recherche dans le domaine s'intéresse d'abord et avant tout au premier épisode psychotique, avec un intérêt grandissant pour les états de risque clinique de psychose, et un intérêt davantage marginal pour l'évolution du trouble à plus long terme. Quand on consulte le Tableau 1, on observe que la Chaire a accordé une priorité relative à la résistance au traitement, ce qui est partiellement atypique par rapport à ce qui se fait habituellement dans le domaine. Cette tendance s'explique, en partie, par les travaux menés en réalité virtuelle sur les hallucinations réfractaires au traitement, mais pas exclusivement.

### **Les articles les plus cités**

Comme l'illustre le Tableau 2, l'article de la Chaire qui a été le plus cité à ce jour est sans contredit une méta-analyse réunissant 62 études immunologiques dans laquelle nous avons démontré que la schizophrénie est associée à un syndrome inflammatoire, se traduisant par des taux anormaux de l'interleukine-2 (IL-2) et son récepteur soluble, de l'interleukine-6 et l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (IL-1) en périphérie (Potvin et coll., 2008). Citée 1144 fois, cette méta-analyse a connu un important écho à travers la communauté scientifique dans la mesure où elle a contribué au renouvellement de l'intérêt par rapport à un domaine d'investigation qui connaissait un certain essoufflement. Depuis, un modèle préclinique de la psychose a été élaboré, des études en génétique ont montré à large échelle des altérations des marqueurs inflammatoires dans la schizophrénie, et des essais randomisés contrôlés ont été menés avec des anti-inflammatoires, lesquels ont montré des résultats encourageants quoique

TABLEAU 2

## Liste des articles les plus cités

Références	Nombre de citations
<b>Potvin, S., Stip, E.,</b> Sepehry, A.A., Gendron, A., Bah, R. et Kouassi, E. (2008). Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. <i>Biological Psychiatry</i> , 63(8), 801-8.	1144
Honer, W. G., Thornton, A. E., Chen, E. Y., Chan, R. C., Wong, J.O., Bergmann, A., Falkai, P., Pomarol-Clotet, E., McKenna, P. J., <b>Stip, E.,</b> Williams, R., MacEwan, G. W., Wasan, K. et Procyshyn, R. (2006). Clozapine and Risperidone Enhancement (CARE) Study Group. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. <i>New England Journal of Medicine</i> , 354(5), 472-82.	356
Chouinard, S., Poulin, J., <b>Stip, E.,</b> Godbout, R. (2004). Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis. <i>Schizophrenia Bulletin</i> , 30(4), 957-967.	334
Tourjman, V., Kouassi, É., Koué, M. È., Rocchetti, M., Fortin-Fournier, S., Fusar-Poli, P. et <b>Potvin, S.</b> (2013). Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis. <i>Schizophrenia Research</i> , 151(1-3), 43-7.	241
Semkowska, M., Bédard, M. A., Godbout, L., Limoge, F. et <b>Stip, E.</b> (2004). Assessment of executive dysfunction during activities of daily living in schizophrenia. <i>Schizophrenia Research</i> , 69(2-3), 289-300.	232

non concluants (Jeppesen et coll., 2020). Dans la même optique, la Chaire a également montré que les antipsychotiques peuvent produire des effets antiinflammatoires, qui se traduisent par des changements des taux périphériques du récepteur soluble de l'IL-2, de l'IL-1 $\beta$ , et de l'interféron- $\gamma$  (Tourjman et coll., 2013). Hormis ces travaux sur l'inflammation, la Chaire a joué un rôle prépondérant dans la réalisation d'un essai clinique pancanadien testant l'efficacité potentielle de l'ajout de la rispéridone à la clozapine chez des patient(e)s atteint(e)s de la schizophrénie réfractaires aux antipsychotiques (Honer et coll., 2006). Par ailleurs, la Chaire a pu montrer en 2008 la présence de problèmes de sommeil significatifs chez les personnes atteintes de la schizophrénie, incluant un délai d'endormissement, un temps total de sommeil réduit et une efficacité du sommeil réduite (Chouinard et coll., 2004). Depuis, ces observations ont alimenté toute une série de travaux sur les facteurs génétiques, les rythmes circadiens et les fuseaux de sommeil (*sleep spindles*) liés aux problèmes de sommeil dans la schizophrénie.

## Les articles publiés dans les journaux scientifiques ayant les meilleurs facteurs d'impact

Le Tableau 3 présente la liste des articles de la Chaire publiés dans les journaux ayant le meilleur facteur d'impact actuel. Dans cette liste, on retrouve 2 articles figurant dans la liste des articles les plus cités, soit l'essai clinique sur la clozapine dans la résistance au traitement publié dans *New England Journal of Medicine* et la méta-analyse sur les cytokines publiée dans *Biological Psychiatry*. Hormis ces 2 articles,

TABLEAU 3

### Liste des articles publiés dans les revues scientifiques ayant le meilleur facteur d'impact

Référence	Facteur d'impact *
Honer, W. G., Thornton, A. E., Chen, E. Y., Chan, R. C., Wong, J.O., Bergmann, A., Falkai, P., Pomarol-Clotet, E., McKenna, P. J., <b>Stip, E.</b> , Williams, R., MacEwan, G. W., Wasan, K. et Procyshyn, R. (2006). Clozapine and Risperidone Enhancement (CARE) Study Group. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. <i>New England Journal of Medicine</i> , 354(5), 472-82.	158,5
<b>Stip, E.</b> , Javaid, S. et Amiri, L. (2021A). People with mental illness should be included in COVID-19 vaccination. <i>Lancet Psychiatry</i> , 8(4), 275-276.	64,3
Dugré, J. R., Bitar, N., Dumais, A. et <b>Potvin, S.</b> (2019). Limbic Hyperactivity in Response to Emotionally Neutral Stimuli in Schizophrenia: A Neuroimaging Meta-Analysis of the Hypervigilant Mind. <i>American Journal of Psychiatry</i> , 176(12), 1021-1029.	19,2
Bourque, J., Spechler, P. A., <b>Potvin, S.</b> , Whelan, R., Banaschewski, T., Bokke, A. L. W., Bromberg, U., Büchel, C., Quinlan, E. B., Desrivières, S., Flor, H., Frouin, V., Gowland, P., Heinz, A., Ittermann, B., Martinot, J. L., Paillère-Martinot, M. L., McEwen, S.C., Nees, F.,... Conrod P. J. (2017). IMAGEN Consortium. Functional Neuroimaging Predictors of Self-Reported Psychotic Symptoms in Adolescents. <i>American Journal of Psychiatry</i> , 174(6), 566-575.	19,2
Champagne-Lavau, M., <b>Stip, E.</b> et Joannette, Y. (2007). Language functions in right-hemisphere damage and schizophrenia: apparently similar pragmatic deficits may hide profound differences. <i>Brain</i> , 130(2)e67.	19
<b>Stip, E.</b> , Arnone, D., Aziz, K. A. et Javaid, S. F. (2021B). Diversity of mechanisms of action of psychotropic drugs in their anti-COVID-properties. <i>Molecular Psychiatry</i> , 26(12), 7093-7097.	13,4
<b>Potvin, S.</b> , <b>Stip, E.</b> , Sepehry, A.A., Gendron, A., Bah, R. et Kouassi, E. (2008). Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. <i>Biological Psychiatry</i> , 63(8), 801-8.	10,6
Lecardeur, L., Dollfus, S. et <b>Stip, E.</b> (2008). Semantic hyperpriming in schizophrenia. <i>British Journal of Psychiatry</i> , 193(1), 82.	10,5
Brodeur, S., Courteau, J., Vanasse, A., Courteau, M., <b>Stip, E.</b> , Fleury, M. J., Lesage, A., Demers M. F., Corbeil, O., Béchar, L. et Roy, M. A. (2022). Association between previous and future antipsychotic adherence in patients initiating clozapine: real-world observational study. <i>British Journal of Psychiatry</i> , 27, 1-8.	10,5

\* En date du mois de novembre 2023

on retrouve dans la liste 2 articles portant sur la pandémie de la COVID-19. Le premier de ces articles, publié dans *Lancet Psychiatry*, est un plaidoyer en faveur d'un renversement d'une politique émise aux Émirats arabes unis excluant les personnes ayant des troubles mentaux (incluant la psychose) de la vaccination offerte à la population (Stip et coll., 2021a). Le second article, publié dans *Molecular Psychiatry*, passe en revue les propriétés antiCOVID-19 de différents médicaments psychiatriques, incluant la chlorpromazine (Stip et coll., 2021b). Dans un cas comme dans l'autre, des liens peuvent être faits avec l'inflammation. En effet, il a été montré que les personnes avec un trouble psychotique sont à risque de contracter davantage la COVID-19 et de présenter davantage de séquelles, ce qui pourrait s'expliquer, du moins en partie, par les altérations immunologiques qui ont été observées dans le trouble. Pour ce qui est des propriétés antiCOVID-19 de la chlorpromazine, l'un des mécanismes potentiels semble être ses effets antiinflammatoires indirects.

Sur le plan pathophysiologique, l'une des hypothèses les plus influentes demeure l'hypothèse de la saillance aberrante de la psychose. Comme principale évidence en faveur de cette hypothèse, plusieurs études ont montré une libération accrue de la dopamine dans le striatum associatif dans la schizophrénie. Plus récemment, la Chaire a fait une démonstration en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) qui corrobore elle aussi, à large échelle, l'hypothèse de la saillance aberrante de la psychose (Dugré et coll., 2019). En effet, dans une synthèse de 23 études en IRMf publiée dans *American Journal of Psychiatry*, nous avons observé une activation cérébrale aberrante, chez des personnes atteintes de la schizophrénie, dans des régions impliquées dans la détection de menaces dans notre environnement (p. ex. amygdale) en réponse à des stimuli... qui sont pourtant neutres! Incidemment, nous venons de terminer une autre méta-analyse de plus de 550 études en IRMf montrant que cette hyperactivité sous-corticale est présente dans la schizophrénie, peu importe le contexte cognitif, et qu'on n'observe pas un tel phénomène dans d'autres troubles mentaux graves (Boisvert et coll., sous presse). Enfin, cette hyperactivité aberrante a également été observée chez des jeunes qui présentent une vulnérabilité psychotique, et ce, dès l'âge de 14 ans (Bourque et coll., 2017). Cette observation faite dans le cadre d'une collaboration de la Chaire avec le consortium IMAGEN semble toutefois plus difficile à corroborer.

Parmi les articles de la Chaire publiés dans des journaux avec un excellent facteur d'impact, on retrouve aussi des études ayant apporté une contribution significative à la compréhension de la nature des déficits cognitifs de la schizophrénie. Alors que la recherche montre clairement que la schizophrénie est associée à des déficits de l'attention, de la cognition sociale, des fonctions exécutives, de la mémoire et de la vitesse de traitement de l'information; on en sait moins à propos des déficits des fonctions langagières dans la schizophrénie, malgré le fait que la désorganisation conceptuelle constitue l'un des symptômes cardinaux de ce trouble. Se basant sur l'influente hypothèse d'une latéralisation réduite du langage dans la schizophrénie émise par Mitchell et Crow (2005), la Chaire a réalisé une étude comparant les fonctions langagières dans la schizophrénie et chez des patient(e)s présentant une lésion de l'hémisphère droit. Publiée dans *Brain*, cette étude a montré que les 2 troubles présentent des déficits dans les aspects pragmatiques du langage (p. ex. métaphore) mais qu'ils reposent sur des mécanismes exécutifs distincts (Champagne-Lavau et coll., 2007). Cette étude a contribué à mettre en doute l'apparente similitude entre la schizophrénie et les lésions de l'hémisphère droit, mettant ainsi en doute l'hypothèse de Mitchell et Crow. Incidemment, une méta-analyse récente de la Chaire faisant la synthèse des études en IRMf utilisant des tâches verbales est également parvenue à la conclusion qu'il ne semble pas y avoir une réduction de la latéralisation du langage dans la schizophrénie, mais plutôt un problème de séquençage analogue au séquençage des actions motrices (Pilon et coll., 2023).

### Les journaux scientifiques

Les 295 articles de la Chaire (depuis 2004) ont été publiés dans une grande diversité de journaux scientifiques, soit 100 journaux au total. Les journaux dans lesquels la Chaire a le plus fréquemment publié ses articles sont, en ordre décroissant, *Schizophrenia Research*, suivi de *Canadian Journal of Psychiatry*, *Psychiatry Research*, *Santé mentale au Québec*, *Frontiers in Psychiatry*, *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, *Brain and Cognition*, *NPJ Schizophrenia*, *Cognitive Neuropsychiatry*, *L'Encéphale*, et *Journal of Clinical Psychiatry* (voir Tableau 4). S'il n'est pas étonnant que des journaux dédiés à la schizophrénie ou des journaux de psychiatrie fassent partie de cette liste, il mérite d'être souligné que les journaux francophones occupent une place de choix (*Santé mentale au Québec*, *L'Encéphale*),

TABLEAU 4

**Journaux scientifiques dans lesquels les articles de la Chaire ont été les plus fréquemment publiés \***

Journal scientifique	Nombre d'articles
<i>Schizophrenia Research</i>	34
<i>Canadian Journal of Psychiatry</i>	20
<i>Psychiatry Research.</i>	19
<i>Santé mentale au Québec</i>	18
<i>Frontiers in Psychiatry</i>	14
<i>Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry</i>	10
<i>Brain and Cognition</i>	8
<i>NPJ Schizophrenia</i>	7
<i>Cognitive Neuropsychiatry</i>	7
<i>L'Encéphale</i>	6
<i>Journal of Clinical Psychiatry</i>	5
<i>Schizophrenia Research and Treatment</i>	5

\* Revues ayant un nombre d'articles égal ou supérieur à 5

ainsi que des journaux ayant un enracinement canadien (*Canadian Journal of Psychiatry*, *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, *Brain and Cognition*).

### Les subventions

Depuis 2004, les titulaires ont obtenu un total de 29 subventions auprès des principaux organismes subventionnaires reconnus au Canada et au Québec, 10 subventions provenant du secteur privé, et 17 fonds provenant d'autres sources variées. Aux IRSC, 9 subventions ont été obtenues à titre d'investigateur principal, et 7 à titre de coinvestigateur. Auprès des Fonds de recherche du Québec, 5 subventions ont été obtenues à titre d'investigateur principal et 5 à titre de coinvestigateur. Trois subventions du Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et Génie ont été obtenues comme coinvestigateur, de même qu'une subvention des Conseil de Recherches en Sciences Humaines comme coinvestigateur. Dix subventions comme investigateur principal ont été octroyées par des compagnies pharmaceutiques (AstraZeneca, Eli Lilly, Janssen, etc.) aux titulaires afin de réaliser des essais cliniques

pharmacologiques. Enfin, 7 autres subventions ont été obtenues à titre d'investigateur principal et 10 à titre de coinvestigateur dans des organismes subventionnaires de sources variées comme MITACS et le ministère de l'Économie, de l'Innovation et de l'Énergie (MDEIE). Le présent décompte exclut les subventions obtenues sur d'autres thèmes que la psychose, de même que les fonds internes dont le budget est inférieur à 25 000 \$.

### **Les étudiant(e)s**

Depuis 20 024, les titulaires de la Chaire ont dirigé ou codirigé 70 étudiant(e)s aux cycles supérieurs en recherche, incluant une vingtaine d'étudiant(e)s dont les études sont présentement en cours. Il s'agit de 33 étudiant(e)s à la maîtrise, 29 étudiant(e)s au doctorat et de 8 stagiaires postdoctoraux. Parmi les personnes formées, 10 sont devenues psychiatres, 11 sont devenues professeurs en milieu universitaire, 7 sont devenues psychologues et 2 sont devenues des médecins.

### **Discussion**

#### **Synchronicités**

L'examen des travaux de la Chaire révèle que certaines de ses priorités ont pu être influencées par des enjeux externes à la seule logique de développement scientifique. Le premier de ces exemples est celui de l'intérêt porté aux antipsychotiques. Cet intérêt coïncide clairement avec la commercialisation de plusieurs antipsychotiques de seconde génération au cours des années 1990-2000 au Canada, incluant l'olanzapine, la rispéridone, la quétiapine, la ziprasidone et l'aripiprazole (Stip, 2006). Ces antipsychotiques ont été développés dans l'espoir de trouver un antipsychotique ayant la même efficacité que la clozapine, mais sans produire ses effets indésirables (c.-à-d. l'agranulocytose). Malheureusement, aucun des antipsychotiques commercialisés durant cette période n'a montré une efficacité complètement comparable à celle de la clozapine. Cette période faste de commercialisation de nouveaux antipsychotiques a été suivie d'une période d'essoufflement, puis suivie par un repositionnement stratégique de l'industrie pharmaceutique, qui s'est ensuite concentrée sur le développement d'antipsychotiques injectables. Ce repositionnement a entraîné des répercussions tangibles sur une partie des travaux de la Chaire. En effet, les essais cliniques



pharmacologiques ont laissé la place à des investigations utilisant les bases de données administratives afin d'étudier les effets des antipsychotiques injectables en milieu de vie réelle (Stip et coll., 2020).

En plus de ces aspects financiers, des enjeux législatifs ont également exercé une influence significative sur les travaux de la Chaire. En 2018, le Canada a légalisé la consommation de cannabis à des fins récréatives. Dans ce contexte, il y a eu la mise sur pied, tant au fédéral qu'au provincial, d'initiatives de financement de la recherche sur le cannabis. Or, avant la légalisation du cannabis, l'une des principales craintes exprimées était la possibilité d'une augmentation des cas de psychose à la suite de la légalisation de la substance. Ce contexte législatif a clairement facilité le développement d'un axe de recherche sur les effets du cannabis chez les personnes psychotiques. Comme notre équipe avait commencé à s'intéresser à ces enjeux dès 2003 (Potvin et coll., 2003), nous étions donc dans une excellente position afin d'être financés dans le cadre de ces initiatives sur le cannabis. Si on remonte plus loin historiquement, il importe également de souligner que l'intérêt pour la toxicomanie dans la psychose n'est pas sorti du ciel des abstractions, mais qu'il a plutôt coïncidé avec la vague de désinstitutionnalisation qui a frappé les milieux psychiatriques à diverses périodes, notamment au cours des années 1990 (Ballard et Trump, 2022). Cette réalité a mené, dans notre milieu, à la création de la Clinique Cormier-Lafontaine au début des années 2000, dont le mandat était d'offrir et développer des services de pointe aux personnes aux prises avec des problèmes de santé mentale et de toxicomanie.

Des facteurs technologiques qui ont façonné indirectement les priorités de la Chaire ont aussi joué un rôle déterminant. En premier lieu, il y a eu la possibilité de l'accès à des appareils d'IRM. Bien que la première étude en IRM dans la schizophrénie ait été menée en 1986 (Andreasen et coll., 1986), c'est vers le milieu des années 2000 que la recherche en IRMf dans la schizophrénie a connu son véritable envol, avec la relative démocratisation de l'accès à des appareils en IRM par les équipes de recherche. À ses débuts, la Chaire a pu mener l'essentiel de ses études en IRMf à l'Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle de l'Institut de Gériatrie de l'Université de Montréal. Depuis, un autre site est devenu disponible, soit l'Hôpital Général de Montréal qui est maintenant muni d'un appareil à 3-Tesla entièrement dédié à la recherche.

Un autre développement technologique a eu un effet déterminant sur les travaux de la Chaire, à savoir l'innovation en santé numérique. Au cours des années 2010, la santé numérique est devenue une priorité

en Occident qui s'est consolidée dans le contexte de la pandémie de la COVID-19 (Lecomte et coll., 2020). Cet essor s'est traduit par des innovations dans le domaine de la réalité virtuelle permettant de créer rapidement des personnages synthétiques (avatars) ayant des caractéristiques variées, de transformer simplement la voix humaine, d'imprimer des expressions émotionnelles sur le visage des avatars, de modifier en temps réel le mouvement des lèvres de l'avatar de façon synchronisée avec ses propos, et de produire des environnements crédibles qui peuvent s'apparenter à la vie réelle des participant(e)s (Leff et coll., 2013). Sans ces innovations technologiques, le développement de la Thérapie Avatar n'aurait pas été possible.

### **Dyssynchronies**

Les exemples précédents illustrent assurément une synchronicité entre les travaux de la Chaire et des changements historiques majeurs ayant eu lieu sur les plans financiers, législatifs et technologiques au cours de 20 dernières années environ.

Il existe, en revanche, des domaines dans lesquels la Chaire n'a pas complètement suivi les tendances lourdes observées en psychiatrie. L'un des exemples qui frappent aux yeux est celui de la neuromodulation. Certes, la Chaire a mené des travaux sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) dans le traitement de la catatonie (Stip et coll., 2017). Mais la recherche en neuromodulation ne s'est toutefois pas imposée comme un thème prioritaire de la Chaire. À cela, il y a une raison toute simple, à savoir que l'IUSMM ne s'est pas dotée d'un appareil en SMTr avant 2023. Comme l'IUSMM constitue le milieu principal d'enracinement de la Chaire, la recherche en neuro-modulation n'a pas pu prendre le véritable envol qu'auraient pourtant souhaité les titulaires de la Chaire.

La priorité accordée à la résistance au traitement est un autre exemple d'une certaine dyssynchronie entre les orientations principales de la Chaire et celles observées à l'échelle québécoise, canadienne, nord-américaine et occidentale. L'intérêt pour le premier épisode psychotique a connu un essor significatif au cours des années 1980s qui ne s'est pas démenti au cours des décennies suivantes. En ce qui a trait à la vulnérabilité psychotique, c'est un champ d'investigation qui a connu une croissance significative au cours des années 2010. À cet égard, les données disponibles sur Pubmed sont éclairantes. En effet, depuis 2004, 3 317 articles ont été publiés sur la résistance au traitement

dans la schizophrénie, 7 294 se sont intéressés au premier épisode psychotique, et 3 257 ont porté sur la vulnérabilité à la psychose. Le poids équivalent accordé par la Chaire à la résistance au traitement, au premier épisode psychotique et à la vulnérabilité psychotique est donc atypique, du moins en termes relatifs. Les travaux sur le premier épisode psychotique ont été menés essentiellement en collaboration avec l'IUSMM et le CHUM, et – de façon ponctuelle – avec l'Hôpital Douglas (Malla et coll., 2016). L'intérêt de la Chaire pour la vulnérabilité psychotique peut s'expliquer par le fait que les IRSC ont priorisé la recherche chez les jeunes depuis une dizaine d'années. En contrepartie, l'importance relative accordée à la résistance au traitement semble refléter la sensibilité particulière des titulaires de la Chaire (Brodeur et coll., 2022). Une partie de l'explication réside possiblement dans l'enracinement de la Chaire à l'IUSMM, dont l'imposant programme des troubles psychotiques comporte un important volet dédié aux troubles psychotiques prolongés. Dans ce milieu, la prévalence de la prescription de la clozapine y est significativement plus élevée qu'à l'échelle du Canada, ce qui pourrait s'expliquer par les judicieuses habitudes de prescription de certains psychiatres comme les Drs Pierre Lalonde, Pierre Léouffre et Olivier Lipp.

La recherche sur la violence est un autre bon exemple de dyssynchronie entre les activités de la Chaire et l'air du temps. L'adoption de comportements violents chez les personnes psychotiques est un sujet sensible, qui peut provoquer des réactions hostiles dans la population, et qui contribue malheureusement à la stigmatisation du trouble. Au sein des organismes subventionnaires comme les IRSC, disons-le sans détour, il s'agit d'une thématique qui ne suscite pas de sympathie. Malgré ces obstacles, la Chaire a effectué un certain nombre de travaux sur cette question, en collaboration avec Dr Dumais. Bien que préliminaires, certains de nos résultats suggèrent que les personnes psychotiques avec un historique de violence auraient un profil neurobiologique distinctif (Athanasios et coll., 2022). Depuis 1986, plusieurs centaines d'études en IRMf ont été menées dans la schizophrénie, mais seulement une douzaine ont examiné les corrélats neurobiologiques des comportements antisociaux ou violents dans ce trouble mental grave (Athanasios et coll., 2022; Widmayer et coll., 2019). De ce nombre, la moitié des études ont été menées par notre équipe.

Comme autre exemple de dyssynchronie, la Chaire n'a pas hésité à publier des résultats contraires aux intérêts de l'industrie pharmaceutique, en n'hésitant pas à rapporter, notamment, les méfaits

cardiométaboliques de certains antipsychotiques (Stip et coll., 2012). La croissance de l'industrie a certes facilité certains axes de recherche de la Chaire, mais elle n'a pas porté entrave pour autant à la liberté de pensée de ses titulaires.

Dans l'univers de la recherche, il est davantage valorisé de publier dans des revues ayant les facteurs d'impact les plus élevés, au détriment des journaux en langue française et des journaux locaux. En ce sens, il est frappant de constater que parmi les 13 journaux ou les travaux ont été les plus fréquemment publiés, 2 de ces revues sont en langue française (*Santé mentale au Québec* et *L'Encéphale*), et 3 autres revues ont un fort enracinement canadien (*Canadian Journal of Psychiatry*, *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, *Brain and Cognition*, *Journal of Psychiatry and Neuroscience*). Une partie de ces choix s'inscrit à contre-courant de ce qui est valorisé en milieu universitaire, et traduit l'attachement des titulaires de la Chaire au Québec, à la France et/ou, de manière plus générale, à la langue française.

### **La schizophrénie, un trouble hétérogène aux contours incertains**

Les travaux de la Chaire ont été effectués durant une période de remise en question significative de la validité du DSM. Dans ces travaux, on trouve des traces évidentes d'une tension avec l'outil diagnostique principal utilisé en psychiatrie. Au premier chef, il y a toutes les évidences cumulées par la Chaire, montrant que la schizophrénie est associée à des déficits cognitifs significatifs, lesquels entravent clairement le fonctionnement social et occupationnel des patient(e)s. Malgré ces évidences, le déficit cognitif n'a pas été intégré à la liste de critères diagnostics de la schizophrénie dans le DSM-5, pour des raisons administratives plutôt que cliniques ou scientifiques. Il ne s'agit pas ici de refaire ce débat, mais plutôt de constater que cette exclusion contribue à envoyer le message que le déficit cognitif ne constituerait pas l'un des éléments essentiels du trouble. Il s'agit pourtant, au contraire, d'une cible d'intervention pharmacologique et non pharmacologique (p. ex. remédiation cognitive et approches complémentaires) reconnue comme étant prioritaire par la *National Institute of Mental Health*. La Francophonie a d'ailleurs excellé dans ce type d'intervention (Deppen et coll., 2011). Une réflexion critique par rapport au DSM-5 s'applique également en ce qui concerne la toxicomanie. L'une des critiques souvent faites au DSM est que la comorbidité constitue la règle plutôt que l'exception, ce qui met en doute la vision catégorielle

de la classification des troubles psychiatriques. La toxicomanie dans la psychose constitue une belle illustration de cette limite du DSM puisqu'il s'agit d'un problème hautement prévalent qui fait partie des principaux facteurs pouvant nuire à l'évolution clinique des patient(e)s. En raison des limites de l'approche catégorielle, de plus en plus d'études dans le monde adoptent une approche transdiagnostique. La Chaire n'échappe pas à cette logique, en menant présentement une série d'études comparant la schizophrénie, le trouble bipolaire et la dépression majeure (Boisvert et coll., sous presse; Grot et coll., 2024). Toujours en raison des limites de l'approche catégorielle, plusieurs auteurs ont fait la promotion d'approches dimensionnelles de la classification des entités cliniques psychiatriques. Dans le champ de la psychose, les premiers travaux menés sur l'état de haut risque de psychose ont clairement apporté du vent au moulin des partisan(e)s de ce type d'approche. Les premières synthèses ont montré que les taux de transition vers un trouble psychotique sont environ de 36 % sur une période de 3 ans (Salazar de Pablo et coll., 2021). La Chaire a emboîté le pas en lançant des travaux en neuroimagerie de nature longitudinale menés chez des jeunes à risque de psychose, en collaboration avec Dre Patricia Conrod au Centre hospitalier universitaire Ste-Justine (Assaf et coll., 2022). Les travaux plus récents dans le domaine montrent toutefois des taux de transition plus faibles, soit de 25 % (Salazar de Pablo et coll., 2021). L'explication qui a été proposée est que les taux de transition ont diminué au fur et à mesure que le recrutement s'est élargi à la population générale plutôt que de recruter des jeunes ayant commencé à consulter des services. Il y a ici une sorte d'ironie de l'histoire. À force de vouloir étirer l'élastique du concept de psychose, et de vouloir en faire un concept acceptable socialement, on a possiblement fini par le vider partiellement de son contenu. Si une approche dimensionnelle doit un jour faire sa place en psychiatrie, elle ne pourra pas faire l'économie, selon toute vraisemblance, d'une réflexion sur la discontinuité. D'ailleurs, il est intéressant de noter que des points de vue minoritaires ont fait valoir qu'il n'y a possiblement pas d'opposition stricte entre les positions catégorielles et dimensionnelles, et que des alternatives intermédiaires existent (Borsboom et coll., 2016).

Plus fondamentalement, le DSM a privilégié une approche dite descriptive de la psychopathologie, jetant par-dessus bord les spéculations phénoménologiques d'autrefois. Aujourd'hui, on assiste toutefois à un retour en force d'un intérêt envers l'analyse du discours, par le biais des développements en intelligence artificielle, plus particulièrement

le traitement automatisé du langage (Bedi et coll., 2015). Faut-il s'en étonner? Pas, si on en juge à la lumière de l'histoire de la Chaire que nous venons d'esquisser ici, laquelle nous a permis de montrer que la recherche sur la schizophrénie est traversée par les soubresauts économiques, technologiques, législatifs et culturels qui ont transformé notre monde au cours des 20 dernières années. Quand nous referons le bilan de la Chaire dans 20 ans, il se pourrait que le nom de schizophrénie ait disparu des nouvelles nomenclatures diagnostiques. Il nous faudra alors tester nos propos en accord avec la définition de la psychose : une perte de contact avec la réalité. Ce serait une étrange synchronicité.

## Conclusion

D'une perspective externaliste, l'évolution des travaux de la Chaire a été influencée par d'importants facteurs externes à la logique de la découverte scientifique, soit la commercialisation de plusieurs antipsychotiques au cours des années 1990-2000, la relative démocratisation de la neuroimagerie au cours des années 2000-2010, la légalisation du cannabis à des fins récréatives en 2018 au Canada et l'essor de la santé numérique – notamment la réalité virtuelle – au cours de la dernière décennie. En contrepartie, l'intérêt porté à la neurobiologie des comportements violents, la tendance à publier dans des revues francophones et – dans une moindre mesure – le poids relatif accordé à la résistance au traitement constituent des tendances ne cadrant pas complètement avec les tendances sociales en cours.

## RÉFÉRENCES

- Andreasen, N., Nasrallah, H. A., Dunn, V., Olson, S. C., Grove, W. M., Ehrhardt, J. C., Coffman, J. A. et Crosssett J. H. (1986). Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. A magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 43(2), 136-44. doi: 10.1001/archpsyc.1986.01800020042006
- Assaf, R., Ouellet, J., Bourque, J., Stip, E., Leyton, M., Conrod, P. et Potvin, S. (2022). A functional neuroimaging study of self-other processing alterations in atypical developmental trajectories of psychotic-like experiences. *Scientific Reports*, 12(1), 16324. DOI: 10.1038/s41598-022-20129-3
- Athanassiou, M., Dumais, A., Tikasz, A., Lipp, O., Dubreucq, J. L. et Potvin, S. Increased cingulo-orbital connectivity is associated with violent behaviours in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 147, 183-189. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2022.01.001
- Ballard, J. et Trump, M. (2022). Criminalizing persons with severe mental illness in Canada: the legacy of deinstitutionalization on individuals with severe mental illness (Thesis). *Justice Institute of British Columbia*.

- Bedi, G., Carrillo, F., Cecchi, G. A., Slezak, D. F., Sigman, M., Mota, N. B., Ribeiro, S., Javitt, D. C., Copelli, M. et Corcoran, C. M. (2015). Automated analysis of free speech predicts psychosis onset in high-risk youths. *NPJ Schizophrenia*, 26(1), 15030. DOI: 10.1038/npjSchz.2015.30
- Boisvert, M., Dugré, J. R. et Potvin, S. (2023). Patterns of abnormal activations in severe mental disorders: A transdiagnostic data-driven meta-analysis of task-based fMRI studies. *Psychological Medicine*, *Accepté*.
- Borsboom, D., Rhemtulla, M., Cramer, A. O., van der Maas, H. L., Scheffer, M., et Dolan, C. V. (2016). Kinds versus continua: a review of psychometric approaches to uncover the structure of psychiatric constructs. *Psychological Medicine*, 46(8), 1567-1579. DOI: 10.1017/S0033291715001944
- Bourque, J., Speechler, P. A., Potvin, S., Whelan, R., Banaschewski, T., Bokke, A. L. W., Bromberg, U., Büchel, C., Quinlan, E. B., Desrivières, S., Flor, H., Frouin, V., Gowland, P., Heinz, A., Ittermann, B., Martinot, J. L., Paillère-Martinot, M. L., McEwen, S.C., Nees, F.,... Conrod P. J. (2017). IMAGEN Consortium. Functional Neuroimaging Predictors of Self-Reported Psychotic Symptoms in Adolescents. *American Journal of Psychiatry*, 174(6), 566-575. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.16080897
- Briand, C., Reinharz, D., Lesage, A., Nicole, L., Stip, E., Lalonde P., Villeneuve, K. et Planet-Sultan, S. (2010). L'implantation au Québec de l'Integrated Psychological Treatment (IPT) auprès des personnes atteintes de schizophrénie : Cinq ans après [Implementation in Quebec of the Integrated Psychological Treatment (IPT) for people with schizophrenia: five years later]. *Santé mentale au Québec*, 35(2), 145-162. DOI: 10.7202/1000557ar
- Brodeur, S., Courteau, J., Vanasse, A., Courteau, M., Stip, E., Fleury, M. J., Lesage, A., Demers M. F., Corbeil, O., Béchard, L. et Roy, M. A. (2022). Association between previous and future antipsychotic adherence in patients initiating clozapine: real-world observational study. *British Journal of Psychiatry*, 27, 1-8. DOI: 10.1192/bjp.2022.1
- Champagne-Lavau, M., Stip, E. et Joannette, Y. (2007). Language functions in right-hemisphere damage and schizophrenia: apparently similar pragmatic deficits may hide profound differences. *Brain*, 130(2)e67. DOI: 10.1093/brain/awl311
- Chouinard, S., Poulin, J., Stip, E., Godbout, R. (2004). Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 30(4), 957-967. DOI: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a007145
- Deppen, P., Sarrasin Bruchez, P., Dukes, R., Pellanda, V. et Vianin, P. (2011). Programme de remédiation cognitive pour patients présentant une schizophrénie ou un trouble associé (Recos) : résultats préliminaires [Cognitive remediation program for individuals living with schizophrenia (Recos): preliminary results]. *Encephale*, 37(4), 314-321. French. DOI: 10.1016/j.encep.2011.02.002.
- du Sert, O.P., Potvin, S., Lipp, O., Dellazizzo, L., Laurelli, M., Breton, R., Lalonde, P., Phraxayavong, K., O'Connor, K., Pelletier, J. F., Boukhalfi, T., Renaud, P. et Dumais, A. (2018) Virtual reality therapy for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A pilot clinical trial. *Schizophrenia Research*, 197, 176-181. DOI: 10.1016/j.schres.2018.02.031
- Dugré, J. R., Bitar, N., Dumais, A. et Potvin, S. (2019). Limbic Hyperactivity in Response to Emotionally Neutral Stimuli in Schizophrenia: A Neuroimaging

- Meta-Analysis of the Hypervigilant Mind. *American Journal of Psychiatry*, 176(12), 1021-1029. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19030247
- Grot, S., Smine, S., Potvin, S., Darcey, M., Pavlov, V., Genon, S., Nguyen, H. et Orban, P. (2024). Label-based meta-analysis of functional brain dysconnectivity across mood and psychotic disorders. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 131, 110950. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2024.110950.
- Honer, W. G., Thornton, A. E., Chen, E. Y., Chan, R. C., Wong, J.O., Bergmann, A., Falkai, P., Pomarol-Clotet, E., McKenna, P. J., Stip, E., Williams, R., MacEwan, G. W., Wasan, K. et Procyshyn, R. (2006). Clozapine and Risperidone Enhancement (CARE) Study Group. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 354(5), 472-82. DOI: 10.1056/NEJMoa053222
- Hua, J. P. Y., Abram, S. V., Ford, J. M. (2022). Cerebellar stimulation in schizophrenia: A systematic review of the evidence and an overview of the methods. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 1069488. DOI: 10.3389/fpsy.2022.1069488.
- Jeppesen, R., Christensen, R. H. B., Pedersen, E. M. J., Nordentoft, M., Hjorthøj, C., Köhler-Forsberg, O. et Benros, M. E. (2020). Efficacy and safety of anti-inflammatory agents in treatment of psychotic disorders—A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Brain Behavior and Immunity*, 90, 364-380. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.08.028
- Kuhn T. S. (1962). *The Structure of Scientific Revolutions*. Chicago Press.
- Lecardeur, L., Dollfus, S. et Stip, E. (2008). Semantic hyperpriming in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 193(1), 82. DOI: 10.1192/bjp.193.1.82
- Lecomte, T., Potvin, S., Corbière, M., Guay, S., Samson, C., Cloutier, B., Francoeur, A., Pennou A. et Khazaal, Y. (2020). Mobile Apps for Mental Health Issues: Meta-Review of Meta-Analyses. *JMIR Mhealth Uhealth*, 8(5), e17458. DOI: 10.2196/17458
- Leff, J., Williams, G., Huckvale, M. A., Arbutnot, M. et Leff, A. P. (2013). Computer-assisted therapy for medication-resistant auditory hallucinations: proof-of-concept study. *British Journal of Psychiatry*, 202, 428-433. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.124883
- Lungu, O., Barakat, M., Laventure, S., Debas, K., Proulx, S., Luck, D. et Stip, E. (2013). The incidence and nature of cerebellar findings in schizophrenia: a quantitative review of fMRI literature. *Schizophrenia Bulletin*, 39(4), 797-806. DOI: 10.1093/schbul/sbr193.
- Malla, A., Chue, P., Jordan, G., Stip, E., Kocerginski, D., Milliken, H., Joseph, A., Williams, R., Adams, B., Manchanda, R., Oyewumi, K. et Roy, M. A. (2016). An Exploratory, Open-Label, Randomized Trial Comparing Risperidone Long-Acting Injectable with Oral Antipsychotic Medication in the Treatment of Early Psychosis. *Clinical Schizophrenia and Related Psychoses*, 9(4), 198-208. DOI: 10.3371/CSRP.MACH.061213.
- Mendrek, A. et Stip E. (2011). Sexual dimorphism in schizophrenia: is there a need for gender-based protocols? *Expert Review in Neurotherapeutics*, 11(7), 951-959. DOI: 10.1586/ern.11.78
- Mitchell, R. L. et Crow, T. J. (2005). Right hemisphere language functions and schizophrenia: the forgotten hemisphere? *Brain*, 128(Pt 5), 963-978. 10.1093/brain/awh466



- Ouellet-Plamondon, C., Abdel-Baki, A., Salvat, É. et Potvin, S. (2017). Specific impact of stimulant, alcohol and cannabis use disorders on first-episode psychosis: 2-year functional and symptomatic outcomes. *Psychological Medicine*, 47(14), 2461-2471. DOI: 10.1017/S0033291717000976
- Pilon, F., Boisvert, M. et Potvin, S. (2023). Losing the chain of thought: A meta-analysis of functional neuroimaging studies using verbal tasks in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 169, 238-246. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2023.11.013
- Potvin, S., Stip, E. et Roy, J.Y. (2003). Schizophrénie et toxicomanie: une relecture du concept d'automédication [Schizophrenia and addiction: An evaluation of the self-medication hypothesis]. *L'Encéphale*, 29(3 Pt 1), 193-203.
- Potvin, S., Stip, E., Sepehry, A.A., Gendron, A., Bah, R. et Kouassi, E. (2008). Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biological Psychiatry*, 63(8), 801-8. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.09.024
- Potvin, S., Pelletier, J. et Stip E. (2014). Neurocognitive insight in schizophrenia: A meta-analysis. *Santé mentale au Québec*, 39(2), 183-200.
- Potvin, S., Kouassi, E., Lipp, O., Bouchard, R.H., Roy, M. A., Demers, M. F., Gendron, A., Astarita, G., Piomelli, D. et Stip, E. (2008). Endogenous cannabinoids in patients with schizophrenia and substance use disorder during quetiapine therapy. *Journal of Psychopharmacology*, 22(3), 262-269. DOI: 10.1177/0269881107083816
- Salazar de Pablo, G., Radau, J., Pereira, J., Bonoldi, I., Arienti, V., Besana, F., Soardo, L., Cabras, A., Fortea, L., Catalan, A., Vaquerizo-Serrano, J., Coronelli, F., Kaur, S., Da Silva, J., Shin, J. I., Solmi, M., Brondino, N., Politi, P., McGuire, P. et Fusar-Poli, P. (2021). Probability of Transition to Psychosis in Individuals at Clinical High Risk: An Updated Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 78(9), 970-978. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0830
- Semkowska, M., Bédard, M. A., Godbout, L., Limoge, F. et Stip, E. (2004). Assessment of executive dysfunction during activities of daily living in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 69(2-3), 289-300. 10.1016/j.schres.2003.07.005
- Stip, E., Javaid, S. et Amiri, L. (2021A). People with mental illness should be included in COVID-19 vaccination. *Lancet Psychiatry*, 8(4), 275-276. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00068-7
- Stip, E., Arnone, D., Aziz, K. A. et Javaid, S. F. (2021B). Diversity of mechanisms of action of psychotropic drugs in their anti-COVID-properties. *Molecular Psychiatry*, 26(12), 7093-7097. DOI: 10.1038/s41380-021-01222-x
- Stip, E., Grignon, S., Roy, M. A., Bloom, D., Osman, O., Amiri, L., Abdel Aziz, K., Javaid, S. F. et Arnone, D. (2020). From QAAPAPLE 1 to QAAPAPLE 2: How do we move from one algorithm to another one with Long-Acting Antipsychotics (LAIs). *Expert Review in Neurotherapeutics*, 20(12), 1325-1332. DOI: 10.1080/14737175.2020.1826930
- Stip, E., Lespérance, P., Farmer, O. et Fournier-Gosselin, M. P. (2017). First clinical use of epidural stimulation in catatonia. *Brain Stimulation*, 10(4), 859-861. DOI: 10.1016/j.brs.2017.03.006
- Stip, E., Lungu, O. V., Anselmo, K., Letourneau, G., Mendrek, A., Stip, B., Lipp, O., Lalonde, P. et Bentaleb, L. A. (2012). Neural changes associated with appetite information processing in schizophrenic patients after 16 weeks of olanzapine treatment. *Translational Psychiatry*, 2(6), e128. DOI: 10.1038/tp.2012.53

- Stip, E. (2006). Cognition, schizophrénie et effet des antipsychotiques: le point de vue d'un laboratoire de recherche clinique [Cognition, schizophrenia and the effect of antipsychotics]. *Encephale*, 32(3 Pt 1), 341-50. DOI: 10.1016/s0013-7006(06)76162-0
- Stip, E. et Rialle, V. (2005). Environmental cognitive remediation in schizophrenia: Ethical implications of "smart home" technology. *Canadian Journal of Psychiatry*, 50(5), 281-291. DOI: 10.1177/070674370505000509
- Tourjman, V., Kouassi, É., Koué, M. È., Rocchetti, M., Fortin-Fournier, S., Fusar-Poli, P. et Potvin, S. (2013). Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 151(1-3), 43-7. DOI: 10.1016/j.schres.2013.10.011
- Widmayer, S., Borgwardt, S., Lang, U. E., Stieglitz, R. D. et Huber C. G. (2019). Functional Neuroimaging Correlates of Aggression in Psychosis: A Systematic Review With Recommendations for Future Research. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 777. doi: 10.3389/fpsy.2018.00777.