



**HAL**  
open science

## **Approche en réseau des interrelations entre cognition et facteurs associés : vers une perspective intégrative**

Thomas Bastelica

### ► **To cite this version:**

Thomas Bastelica. Approche en réseau des interrelations entre cognition et facteurs associés : vers une perspective intégrative. Neurosciences. Lyon 1, 2024. Français. <NNT : >. <tel-05165985>

**HAL Id: tel-05165985**

**<https://hal.science/tel-05165985v1>**

Submitted on 16 Jul 2025

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

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



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 - Attribution - Non-commercial use - No Derivative Works - International License



**THESE de DOCTORAT DE  
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

**Ecole Doctorale N° 476  
Neurosciences et Cognition**

**Discipline** : Neuropsychologie et psychopathologie cognitive

Soutenue publiquement le 03/12/2024, par :  
**Thomas BASTELICA**

---

**Approche en réseau des interrelations  
entre cognition et facteurs associés :  
vers une perspective intégrative**

---

Devant le jury composé de :

HAESEBAERT Frédéric, PU-PH, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon  
BENNABI Djamila, PU-PH, Université de Franche-Comté, Besançon  
GROS Auriane, PU, Université Côte d'Azur, Nice  
CAPDEVIELLE Delphine, PU-PH, Université de Montpellier, Montpellier  
MALLET Jasmina, PH, Hôpital Louis-Mourier AP-HP, Paris  
D'AMATO Thierry, PU-PH, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon  
REY Romain, MCU-PH, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon

Président  
Rapporteuse  
Rapporteuse  
Examinatrice  
Examinatrice  
Directeur de thèse  
Co-encadrant de thèse



## Résumé

Des altérations des fonctions cognitives sont rencontrées dans de nombreuses affections neurologiques ou psychiatriques, ou lors du processus naturel de vieillissement. Ces dysfonctionnements altèrent fortement l'autonomie, la qualité de vie et le fonctionnement psychosocial des individus. Dès lors, leur prise en charge occupe une place centrale.

Cette thèse vise à explorer les facteurs associés aux altérations cognitives, incluant des variables psychologiques, telles que la personnalité, ainsi que des facteurs biologiques, relatifs aux processus immuno-inflammatoires. Bien que des travaux antérieurs aient mis en évidence des associations entre ces différents facteurs et les processus cognitifs, l'étude de leurs interactions restent difficile à appréhender avec les approches statistiques conventionnelles en psychologie. L'approche par réseau est un outil statistique permettant de saisir les interrelations entre les composants d'un système complexe. Ce nouvel outil a fait l'objet d'un intérêt croissant dans la recherche psychiatrique au cours des dernières années.

Ce travail de thèse s'appuie sur une approche par réseau et a un double objectif. Le premier, de nature clinique, consiste à approfondir la compréhension des facteurs influençant les fonctions cognitives, et à examiner comment les processus cognitifs sont reliés au fonctionnement psychosocial et à la qualité de vie des individus. Le second objectif, méthodologique, repose sur l'usage d'une méthode d'inférence statistique bayésienne. Dans ce contexte, nous proposons une méthode permettant la prise en compte des résultats des études d'analyse de réseaux antérieures (en spécifiant la distribution a priori).

Trois études ont été conduites. Une première étude, chez des patients âgés et indemnes de maladie neurodégénérative, a montré des liens étroits entre des traits de personnalité et certains processus cognitifs. En revanche, aucune relation entre cognition et inflammation n'a été observée. Dans une deuxième étude, réalisée dans une vaste cohorte de patients vivant avec des troubles bipolaires, aucune relation entre cognition et inflammation n'a été mise en évidence. L'approche bayésienne a permis de conforter ces résultats en mettant en évidence des preuves solides en faveur de l'absence d'association. Enfin, une troisième étude conduite chez des patients vivant avec un trouble du spectre de la schizophrénie, a montré que certaines fonctions cognitives sont plus étroitement associées que d'autres au niveau de fonctionnement. De plus, nous avons montré que la prise en compte des études antérieures permettait de tirer des inférences plus fiables et robustes.

En conclusion, ce travail de thèse montre l'importance de prendre en compte les interactions complexes entre différents facteurs (psychologiques ou biologiques), le niveau de fonctionnement et de qualité de vie et les altérations cognitives. Notre travail met également en évidence l'intérêt des méthodes bayésiennes pour explorer ces interrelations. Une meilleure compréhension des mécanismes sous-tendant les dysfonctionnements cognitifs pourrait potentiellement ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques, et ainsi, améliorer le fonctionnement et la qualité de vie des patients.

**Mots clés :** neuropsychologie, cognition, personnalité, inflammation, network analysis, approche bayésienne

## Abstract

Alterations in cognitive functions are encountered in many neurological or psychiatric conditions, or during the natural aging process. These dysfunctions significantly impair individuals' autonomy, quality of life, and psychosocial functioning. Therefore, their management occupies a central place.

This thesis aims to explore factors associated with cognitive alterations, including psychological variables, such as personality, as well as biological factors related to immuno-inflammatory processes. Although previous work has highlighted associations between these various factors and cognitive processes, studying their interactions remains difficult to grasp with conventional statistical approaches in psychology. The network approach is a statistical tool that captures the interrelationships between components of a complex system. This new tool has been the subject of growing interest in psychiatric research in recent years.

This thesis work relies on a network approach and has a dual objective. The first, of a clinical nature, consists of deepening the understanding of factors influencing cognitive functions, and examining how cognitive processes are linked to individuals' psychosocial functioning and quality of life. The second objective, methodological, is based on the use of a Bayesian statistical inference method. In this context, we propose a method allowing the consideration of results from previous network analysis studies (by specifying the prior distribution).

Three studies were conducted. A first study, in elderly patients free of neurodegenerative disease, showed close links between personality traits and certain cognitive processes. However, no relationship between cognition and inflammation was observed. In a second study, carried out in a large cohort of patients living with bipolar disorders, no relationship between cognition and inflammation was found. The Bayesian approach allowed to confirm these results by providing strong evidence in favor of the absence of association. Finally, a third study conducted in patients living with schizophrenia spectrum disorder showed that certain cognitive functions are more closely associated than others with the level of functioning. Moreover, we showed that taking into account previous studies allowed for more reliable and robust inferences.

In conclusion, this thesis work shows the importance of considering complex interactions between different factors (psychological or biological), the level of functioning and quality of life, and cognitive alterations. Our work also highlights the value of Bayesian methods for exploring these interrelationships. A better understanding of the mechanisms underlying cognitive dysfunctions could potentially open new therapeutic avenues, and thus improve patients' functioning and quality of life.

**Keywords:** neuropsychology, cognition, personality, inflammation, network analysis, Bayesian approach



## Contexte de recherche et collaborations

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CNRL), plus précisément au sein de l'équipe PsyR<sup>2</sup>, basée au Centre Hospitalier le Vinatier – Psychiatrie Universitaire Lyon Métropole (95 Boulevard Pinel, 69678 Bron, bâtiment 416, premier étage).

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre de plusieurs collaborations nationales et internationales. En particulier, une partie de ce travail a été rendue possible grâce à l'obtention de la bourse d'excellence Éole, attribuée par le Réseau franco-néerlandais de l'enseignement supérieur et de la recherche (RFN). Cette bourse a permis de réaliser deux mobilités successives au sein de l'équipe du Dr. Maarten MARSMAN – The *Bayesian Graphical Modeling Lab* - à l'Institut de Recherche en Psychologie (PsyRes) de l'Université d'Amsterdam. Cette collaboration a permis de tisser des liens durables avec cette équipe reconnue pour son expertise dans les analyses de réseaux en psychologie.

Par ailleurs, la réalisation de trois études a bénéficié du soutien de deux réseaux nationaux majeurs : le réseau des centres experts bipolaires de la Fondation FondaMental, dirigé par le Pr. Marion LEBOYER, ainsi que le réseau des centres de réhabilitation psychosociale, sous la direction du Pr. Nicolas FRANCK. Une collaboration internationale avec la cohorte PsyCoLaus, dirigée par les Prs. Armin von GUNTEN et Martin PREISIG du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et de l'Université de Lausanne, a également été déterminante dans la conduite de ces travaux.



## Remerciements

Avant tout, je tiens à exprimer ma profonde gratitude au Professeur Thierry d'Amato et au Docteur Romain Rey pour avoir encadré ce travail de thèse. Thierry, je te remercie de m'avoir accueilli parmi les psychologues du Pôle EST, ainsi que pour la confiance que tu m'as accordée en me confiant ce projet de thèse. Romain, merci pour tout ce que tu m'as apporté durant cette aventure. Tes conseils avisés, ton écoute attentive et surtout ta sérénité ont été des piliers essentiels dans la réalisation de ce travail. Je te suis également reconnaissant de m'avoir offert la liberté d'explorer mes sujets de recherche et de m'avoir permis d'effectuer mes mobilités aux Pays-Bas.

Je souhaite également adresser mes sincères remerciements aux membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'évaluer cette thèse. Merci au Professeure Auriane Gros et au Professeure Djamila Bennabi, qui ont accepté d'être mes rapporteuses. Merci également au Professeure Delphine Capdevielle ainsi qu'au Docteur Jasmina Mallet, qui ont pris part en tant qu'examinatrices. Un immense merci au Professeur Frédéric Haesebaert pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider le jury.

Mes remerciements s'adressent également aux membres de mon comité de suivi individuel de thèse, la Professeure Caroline Demilly et le Docteur Julie Haesebaert. Merci pour vos retours constructifs, vos conseils précieux et votre bienveillance tout au long de ce parcours.

Je tiens à remercier chaleureusement Erik Fakra et Jérôme Brunelin pour m'avoir accueilli au sein du laboratoire PsyR2. Merci également à Guillaume Sescousse pour ses conseils éclairés en statistiques et pour ses encouragements. Je n'oublie pas de remercier tous les membres du laboratoire : Anna, Mélanie, Ondine, Laure, Laetitia, Thomas, Nadine, Mathilde, Marine, Jacky, Leslie, Emmanuel, Philippe, Cécilia, William, Imelda et Delphine. Un merci spécial à Anastasios pour nos discussions hors du laboratoire, qui ont enrichi ma réflexion.

Merci à toutes les personnes du Pôle EST qui m'ont accompagné dans cette aventure, et plus particulièrement aux équipes de l'UPP et des Centre experts.

I would also like to express my gratitude to all the members of the Bayesian Graphical Modeling Lab at the University of Amsterdam. A special thanks to Maarten Marsman. Thanks Maarten, for welcoming me into your team and allowing me to expand my skills in statistics. My thesis work took a new direction thanks to you. Many thanks as well to Karoline Huth. Thanks Karoline, for your time, your kindness, and your invaluable support. I would also like to thank Sara, Nikola, and Don for their help and friendship.

Un grand merci à Louis Lespine. Merci Louis pour ton aide, tes conseils et ta disponibilité.

Je tiens également à exprimer ma gratitude à Mikail Nourredine. Merci Mikail, pour le « club sandwich R » et tes tutoriels en analyse de données, qui m'ont été d'une aide incommensurable.

Je remercie le Docteur Jean-Michel Dorey et le Docteur Isabelle Rouch pour notre belle collaboration concernant l'étude Psycholaus.

Merci également à Arnaud Carré pour tes conseils avisés sur le pré-enregistrement, l'open science et les aspects méthodologiques, qui ont guidé mes réflexions et enrichi mon approche.

Merci à l'ensemble des membres de la Fondation FondaMental et particulièrement à Ophélie Godin pour ses retours concernant les demandes d'extraction le data-management.

Je tiens également à remercier Nathalie Breure pour sa gentillesse, son aide et sa grande réactivité concernant les aspects administratifs.

Et bien sûr, merci à ma famille et à mes amis. Merci pour votre soutien et vos questions de « moldus », qui m'ont parfois permis de prendre de la distance sur mon travail, me permettant d'en appréhender certains aspects sous un nouvel angle.

Et enfin, un immense merci à Cléa. Cléa, merci pour ton soutien tout au long de ces années, sans toi je n'en serais pas là aujourd'hui.

Il va sans dire que ce travail de thèse n'a pas été réalisé seul. Il est le résultat de nombreuses rencontres et échanges, qu'ils aient eu lieu dans des réunions ou de manière plus informelle autour d'un café. Ces interactions ont souvent fait émerger des idées et réflexions qui ont contribué à faire évoluer ce projet. Plus on avance dans la thèse, plus on se rend compte de l'étendue des connaissances à acquérir. On commence en pensant ne pas savoir grand-chose, et paradoxalement, ce sentiment ne fait que grandir à l'approche de la fin.

## Préambule

Les fonctions cognitives, qui comprennent des capacités essentielles telles que la mémorisation, la concentration et le raisonnement, s'avèrent particulièrement vulnérables. Des altérations de ces fonctions sont fréquemment observées dans de nombreuses affections neurologiques et psychiatriques, ainsi que dans le cadre du vieillissement naturel. L'augmentation des populations en situation de vieillissement et la prévalence croissante de pathologies telles que les maladies neurodégénératives et certains troubles psychiatriques, associées aux altérations cognitives (OMS, 2022), contribuent à une incidence accrue de ces dysfonctionnements. Les altérations des fonctions cognitives ont un impact significatif non seulement sur l'autonomie des individus, mais également sur leur fonctionnement psychosocial et leur qualité de vie, soulignant ainsi l'importance de mettre en place des stratégies de prise en charge adaptées.

Jusqu'à présent, les recherches en psychologie se sont principalement focalisées sur la caractérisation des déficits cognitifs spécifiques associés à certaines conditions pathologiques ou situations cliniques. En revanche, les interactions entre ces différentes fonctions cognitives ont été très insuffisamment étudiées. La complexité de leurs influences réciproques reste, en effet, difficile à appréhender. De surcroît, la cognition humaine est un processus extrêmement complexe, influencé par une multitude de facteurs psychologiques, biologiques et environnementaux, ce qui complique davantage l'analyse précise et exhaustive de ces interactions.

Afin d'appréhender cette complexité, un changement de paradigme est nécessaire. L'approche par réseau, qui suscite un intérêt croissant dans la recherche psychiatrique ces dernières années, pourrait constituer une méthode susceptible de répondre à cette exigence. En adoptant une telle méthode, il devient en effet possible d'identifier les interrelations complexes entre les variables cognitives et des facteurs associés.

Toutefois, l'accroissement des travaux de recherche ayant recours aux analyses de réseaux a donné lieu à des interrogations quant à la fiabilité et à la reproductibilité de cette méthode, mettant en évidence des préoccupations relatives à la robustesse des résultats obtenus, ce qui constitue désormais un enjeu majeur dans ce domaine (Forbes et al., 2017; Fried & Cramer, 2017). En réponse à ces limitations, de nouvelles méthodes ont été développées ces dernières années. Parmi celles-ci, les approches bayésiennes des réseaux offrent la possibilité de quantifier l'incertitude associée à différents paramètres du réseau, permettant ainsi aux chercheurs de formuler des conclusions inférentielles robustes (Huth et al., 2021).

Bien que l'approche bayésienne permette de faciliter l'intégration de connaissances préalables lors de l'estimation d'un modèle, il n'existe pas, à ce jour, de méthode permettant de prendre en compte les connaissances acquises dans les études antérieures ayant utilisé des approches par réseau. Cette problématique sera examinée dans le cadre de cette thèse.

Ainsi, ce travail de thèse s'intéresse non seulement aux dimensions psychologiques et cliniques en explorant les relations entre les fonctions cognitives et les facteurs associés, mais aussi aux aspects méthodologiques liés à l'intégration des connaissances préalables dans les analyses de réseaux.

Dans un premier temps, nous développerons un volet théorique. Ce volet s'organise en deux sections. La première section, composée de 2 chapitres, introduit les fonctions cognitives et les facteurs qui leur sont associés. Le **Chapitre 1** portera sur les fonctions cognitives, leurs altérations, ainsi que l'impact de ces altérations. Le **Chapitre 2** explorera les facteurs associés aux altérations cognitives, en se focalisant sur les aspects psychologiques, tels que la personnalité, et les facteurs biologiques, notamment les processus immuno-inflammatoires. La deuxième section comportera également trois chapitres et se concentrera sur les aspects liés à l'approche par réseau. Dans le **Chapitre 3**, nous présenterons les aspects méthodologiques de cette approche. Dans le **Chapitre 4**, nous décrirons les analyses bayésiennes de réseaux. Dans le **Chapitre 5**, nous présenterons les travaux disponibles ayant inclus des variables cognitives dans une analyse par réseau.

Dans un deuxième temps, la partie expérimentale présentera les études réalisées dans le contexte de ce travail de thèse. Dans le **Chapitre 6**, nous présenterons notre première étude, dans laquelle nous avons eu recours à une analyse de réseau pour explorer les interrelations entre fonctions cognitives, traits de personnalité et marqueurs inflammatoires, au sein d'une population de sujets en situation de vieillissement sans trouble neurodégénératif. Dans une deuxième étude, présentée dans le **Chapitre 7**, nous nous sommes intéressés aux relations entre fonctions cognitives et marqueurs inflammatoires au sein d'une population de sujets vivant avec des troubles bipolaires. Dans cette étude, nous avons utilisé une analyse bayésienne afin de quantifier l'incertitude des relations au sein du réseau. Enfin, dans une troisième étude, présentée dans le **Chapitre 8**, nous nous sommes intéressés au lien entre les fonctions cognitives et des variables de fonctionnement et de qualité de vie chez des patients vivant avec un trouble du spectre de la schizophrénie. Au-delà de l'utilisation de l'approche bayésienne de réseau, nous proposons une méthode permettant la prise en compte des résultats des études d'analyse de réseaux antérieures.

La dernière partie de ce manuscrit est une discussion générale qui synthétisera l'ensemble de nos travaux et proposera des perspectives de recherches futures.

# Tables des matières

Resumé .....	3
Abstract .....	5
Contexte de recherche et collaborations .....	7
Remerciements .....	9
Preamble .....	11
Listes des figures et tables .....	17
Liste des abreviations .....	19
<b>PARTIE THEORIQUE .....</b>	<b>21</b>
<b>SECTION 1 - COGNITION ET FACTEURS ASSOCIÉS .....</b>	<b>23</b>
<b>CHAPITRE 1. LES ALTERATIONS COGNITIVES ET LEUR IMPACT .....</b>	<b>25</b>
1.    LES FONCTIONS COGNITIVES – DEFINITION .....	25
2.    LE FONCTIONNEMENT ET LA QUALITE DE VIE .....	26
2.1. <i>Le fonctionnement</i> .....	26
2.2. <i>La qualité de vie</i> .....	28
3.    ALTERATIONS COGNITIVES : MANIFESTATIONS ET CONSEQUENCES .....	29
3.1. <i>Altérations neurocognitives et fonctionnement au cours du vieillissement non pathologique et des pathologies neurodégénératives</i> .....	30
3.2. <i>Altérations cognitives et fonctionnement dans les pathologies psychiatriques</i> .	30
3.3. <i>Conclusion</i> .....	33
4.    FACTEURS ASSOCIES A LA COGNITION .....	34
<b>CHAPITRE 2. FACTEURS PSYCHOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES ASSOCIES A LA COGNITION .....</b>	<b>35</b>
<b>PARTIE 1. PERSONNALITE ET COGNITION .....</b>	<b>35</b>
1.    LA PERSONNALITE .....	35
1.1. <i>Définition</i> .....	35
1.2. <i>Mesures de la personnalité</i> .....	36
2.    INTERACTIONS ENTRE TRAITS DE PERSONNALITE ET FONCTIONS COGNITIVES .....	37
2.1. <i>Personnalité et déclin cognitif en situation de vieillissement non pathologique</i> .	37
2.2. <i>Personnalité et vieillissement pathologique (troubles neurodégénératifs)</i> .....	38
2.3. <i>Personnalité et altérations cognitives en psychiatrie</i> .....	38
2.4. <i>Mécanismes expliquant les interactions entre cognition et personnalité</i> .....	39
2.5. <i>Conclusion</i> .....	41
<b>PARTIE 2. INFLAMMATION ET COGNITION .....</b>	<b>42</b>

3.	L'INFLAMMATION - DEFINITION.....	42
3.1.	<i>Une composante locale</i> .....	42
3.2.	<i>Une composante systémique</i> .....	42
3.3.	<i>Une composante centrale</i> .....	43
4.	INFLAMMATION, VIEILLISSEMENT ET PSYCHIATRIE .....	44
4.1.	<i>Inflammaging : l'inflammation chronique liée au vieillissement</i> .....	44
4.2.	<i>Inflammation et santé mentale : implication des cytokines dans les troubles psychiatriques</i> .....	44
5.	LIEN ENTRE INFLAMMATION ET ALTERATIONS COGNITIVES.....	45
5.1.	<i>Inflammation et déclin cognitif chez les sujets en situation de vieillissement (non pathologique et pathologique)</i> .....	46
5.2.	<i>Inflammation et altérations cognitives dans les troubles psychiatriques</i> .....	46
5.3.	<i>Inflammation et altérations cognitives : quels mécanismes neurobiologiques ?</i> 47	
<b>SECTION 2 - APPROCHE EN RESEAU .....</b>		<b>51</b>
<b>CHAPITRE 3. APPROCHE EN RESEAU - QU'EST-CE QU'UN RESEAU ? .....</b>		<b>53</b>
1.	SYSTEMES COMPLEXES ET APPROCHE PAR RESEAU .....	53
1.1.	<i>Systèmes complexes</i> .....	53
1.2.	<i>Approche par réseau</i> .....	55
1.3.	<i>Approche par réseau en psychologie</i> .....	55
2.	CARACTERISTIQUES DES RESEAUX : DIRECTION ET PONDERATION .....	56
3.	CARACTERISTIQUES DES DONNEES ET MODELES STATISTIQUES .....	57
4.	ESTIMATION D'UN RESEAU .....	57
4.1.	<i>Méthode de régularisation</i> .....	58
4.2.	<i>Évaluation de la précision et de la stabilité des paramètres du réseau</i> .....	59
5.	DIFFERENTES CADRES D'INTERPRETATION POSSIBLES POUR LES PMRF.....	60
5.1.	<i>Type de relations : (in)dépendances conditionnelles</i> .....	60
5.2.	<i>Indicateurs de voie causale potentielle</i> .....	61
5.3.	<i>Modèle prédictif</i> .....	61
6.	DESCRIPTION DE LA STRUCTURE D'UN RESEAU .....	62
6.1.	<i>Propriétés locales : exemple de la centralité</i> .....	63
6.2.	<i>Propriétés globales : exemple de la connectivité</i> .....	63
7.	CONCLUSION ET LIMITES DES ANALYSES DE RESEAUX .....	64
<b>CHAPITRE 4. ANALYSES BAYESIENNES DE RESEAUX.....</b>		<b>65</b>
1.	RAPPEL DE LA PHILOSOPHIE BAYESIENNE .....	65
1.1.	<i>Le facteur de Bayes : test de plusieurs hypothèses</i> .....	66
1.2.	<i>Les posterior odds (« cotes postérieures »)</i> .....	67
1.3.	<i>Prior odds : objectivité et subjectivité</i> .....	69
2.	ANALYSE DE RESEAUX DANS UN CADRE BAYESIEN .....	70
2.1.	<i>Estimation des paramètres</i> .....	70
2.2.	<i>Estimation de l'incertitude liée à l'absence d'edge (preuve de l'absence vs absence de la preuve)</i> .....	70
<b>CHAPITRE 5. APPROCHE EN RESEAU EN PSYCHOLOGIE .....</b>		<b>73</b>
1.	LA THEORIE DES RESEAUX EN PSYCHIATRIE .....	73
1.1.	<i>Approche traditionnelle des troubles mentaux : une cause commune</i> .....	73

1.2. <i>Approche par réseau : focus sur les symptômes</i> .....	74
1.3. <i>Autres phénomènes psychiatriques expliqués</i> .....	75
2. APPROCHE PAR RESEAU DANS LE CONTEXTE DE LA PSYCHOLOGIE COGNITIVE ET DE LA NEUROPSYCHOLOGIE .....	77
2.1. <i>Limites de l'approche traditionnelle appliquée aux fonctions cognitives</i> .....	77
2.2. <i>Apports de l'approche par réseau en psychologie cognitive et neuropsychologie</i>	78
2.3. <i>Revue de la littérature</i> .....	78
3. ANALYSES DE RESEAUX INCLUANT DES VARIABLES COGNITIVES ET D'AUTRES FACTEURS .....	82
3.1. <i>En population non pathologique</i> .....	83
3.2. <i>En population psychiatrique</i> .....	83
3.3. <i>Conclusion intermédiaire</i> .....	85
4. CONCLUSION GENERALE .....	85
<b>SYNTHESE ET OBJECTIFS DE LA THESE</b> .....	<b>87</b>
<b>PARTIE EXPERIMENTALE</b> .....	<b>91</b>
<b>CHAPITRE 6</b> .....	<b>93</b>
<b>Étude 1. Network Analysis Of The Associations Between Personality Traits, Cognitive Functioning, And Inflammatory Markers In Elderly Individuals Without Dementia</b> .....	<b>93</b>
<b>CHAPITRE 7</b> .....	<b>107</b>
<b>Étude 2..... Evidence For The Absence Of A Relationship Between Inflammation And Cognition In A Cohort Of 1529 Individuals With Bipolar Disorder: A Bayesian Analysis Of Network</b> .....	<b>107</b>
<b>CHAPITRE 8</b> .....	<b>131</b>
<b>Étude 3. Exploring Interrelationships Between Cognition, Functioning And Quality Of Life In Schizophrenia Spectrum Disorders: A Bayesian Analysis Of Networks</b> .....	<b>131</b>
<b>DISCUSSION GENERALE</b> .....	<b>155</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>157</b>
1. SYNTHÈSE DES RESULTATS DE LA THESE .....	157
<b>Partie 1. Réseaux cognitifs</b> .....	<b>159</b>
2. PSYCHOPATHOLOGIE COGNITIVE DANS LE TROUBLE DU SPECTRE DE LA SCHIZOPHRENIE ...	159
2.1. <i>Centralité de la vitesse de traitement</i> .....	159
2.2. <i>Intervention sur un node cognitif central</i> .....	161
2.3. <i>Conclusions</i> .....	162
<b>Partie 2. Cognition et facteurs associés</b> .....	<b>163</b>
3. LIEN ENTRE PERSONNALITE ET COGNITION .....	163
3.1. <i>Rappel des résultats de l'Étude 1 (discussion approfondie)</i> .....	163
3.2. <i>Apport de l'Étude 1 et implications cliniques</i> .....	165
4. LIEN ENTRE INFLAMMATION ET COGNITION .....	165
4.1. <i>Chez les sujets en situation de vieillissement non pathologique</i> .....	165
4.2. <i>Dans le contexte des troubles bipolaires</i> .....	166
4.3. <i>Conclusion</i> .....	169

5.	COGNITION, FONCTIONNEMENT ET QUALITE DE VIE DANS LE TROUBLE DU SPECTRE DE LA SCHIZOPHRENIE.....	170
5.1.	<i>Résumé des résultats de l'Étude 3</i> .....	170
5.2.	<i>Apport de l'Étude 3</i> .....	171
	<b>Partie 3. Aspects methodologiques</b> .....	<b>172</b>
6.	METHODE D'ELICITATION DES <i>PRIORS</i> DANS L'ANALYSE DE RESEAUX .....	172
6.1.	<i>Élicitation des priors pour les edges du réseau</i> .....	172
6.2.	<i>Limites et proposition de nouveaux critères pour améliorer la méthode d'élicitation du prior</i> .....	174
6.3.	<i>Contribution</i> .....	175
7.	CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	177
7.1.	<i>Vers une perspective intégrative de la cognition</i> .....	177
7.2.	<i>Perspectives et application clinique des réseaux</i> .....	177
	<b>ANNEXES</b> .....	<b>181</b>
	<b>ANNEXE 1</b> .....	<b>183</b>
	<b>ANNEXE 2</b> .....	<b>193</b>
	<b>ANNEXE 3</b> .....	<b>203</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>217</b>

## Listes des figures et tables

Figure 1. Voies de communication entre le système immunitaire périphérique et central (Figure adaptée de Capuron & Miller, 2011). .....	44
Figure 2. Le rôle de la neuroinflammation dans la dysrégulation des processus neurobiologiques sous-jacents à la cognition (Figure adaptée de Fourier et al., 2019). ..	48
Figure 3. Caractéristiques des réseaux.....	57
Figure 4. Régularisation des réseaux selon le degré de pénalisation.....	59
Figure 5. Exemple d'(in)dépendances conditionnelles .....	60
Figure 6. Structure de réseau .....	62
Figure 7. Indice de centralité de force. ....	63
Figure 8. Schéma de classification pour l'interprétation des facteurs de Bayes (Figure adaptée de Lee & Wagenmakers, 2014). .....	71
Figure 9. Visualisation des preuves d'inclusion et d'exclusion des edges ( <i>edge evidence plot</i> ). .....	72
Figure 10. Différences entre l'approche latente et l'approche en réseau en psychopathologie (Figure adaptée de Bortolon & Raffard, 2019; Jones, Heeren, & McNally, 2017). .....	75
Figure 11. Les symptômes ponts (Figure adaptée de Cramer et al., 2010). .....	76
Figure 12. Centralité de la force. ....	160
Table 1. Domaine et description des principales fonctions neurocognitives (définitions issues du dictionnaire de l'Association Américaine de Psychologie) .....	27
Table 2. Dimensions de la personnalité selon le BIG-5. ....	37



## Liste des abréviations

<b>5-HT</b>	5-hydroxytryptamine (sérotonine)
<b>BDNF</b>	Brain-Derived Neurotrophic Factor
<b>BF</b>	Bayes factor
<b>BHE</b>	Barrière hémato-encéphalique
<b>CIM</b>	Classification internationale des maladies
<b>CRP</b>	Protéine C-Réactive
<b>DAG</b>	Directed Acyclic Graph
<b>DSM-V</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
<b>FAST</b>	Functioning Assessment Short Test
<b>FCA</b>	Facteurs chimioattractants
<b>GAF</b>	Global Assessment of Functioning scale
<b>GWAS</b>	Genome-Wide Association Study
<b>HPA</b>	Axe hypothalamus-hypophyse-surrénales
<b>IADL</b>	Instrumental Activities of Daily Living scale
<b>IDO</b>	Indoléamine 2,3-dioxygénase
<b>IFN</b>	Interferon
<b>IL</b>	Interleukin
<b>LASSO</b>	Least Absolute Shrinkage and Selection Operator
<b>NEO-FFI</b>	NEO Five-Factor Inventory
<b>NEO PI-R</b>	NEO Personality Inventory-Revised
<b>OCV</b>	Organes circumventriculaires
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>PANNS</b>	Positive and Negative Syndrome Scale
<b>PC</b>	Plexus choroïdes
<b>PEP</b>	Premier épisode psychotique
<b>PMRF</b>	Pairwise Markov Random Field
<b>QOLS</b>	Quality of Life Scale
<b>QVS</b>	Qualité de vie subjective
<b>SCID-II</b>	Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders
<b>SEM</b>	Modèles d'équations structurelles
<b>SIDP-IV</b>	Structured Interview for DSM-IV Personality Disorders
<b>SOFAS</b>	Social and Occupational Functioning Assessment Scale
<b>SQL</b>	Qualité de Vie Subjective
<b>SQoL-18</b>	Satisfaction with Life Domains Scale
<b>TDM</b>	Trouble Dépressif Majeur
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumor necrosis factor alpha
<b>TSS</b>	Trouble du Spectre de la Schizophrénie
<b>UPSA</b>	UCSD Performance-Based Skills Assessment
<b>VdT</b>	Vitesse de traitement
<b>WAIS</b>	Wechsler Adult Intelligence Scale
<b>WHO-DAS</b>	WHO Disability Assessment Schedule
<b>WHOQOL</b>	World Health Organisation Quality Of Life



# **PARTIE THEORIQUE**

---



**SECTION 1**  
**COGNITION ET FACTEURS ASSOCIÉS**



# Chapitre 1

## Les altérations cognitives et leur impact

Les fonctions cognitives s'avèrent particulièrement vulnérables. De nombreux facteurs pouvant leur porter atteinte ont été identifiés, altérant l'autonomie des individus, leur fonctionnement au quotidien ainsi que leur qualité de vie. Une meilleure compréhension des relations entre les processus cognitifs et ces facteurs associés constitue un enjeu majeur pour le développement de stratégies de remédiation et d'interventions dans différents contextes, notamment cliniques.

Dans cette section, nous allons définir les fonctions cognitives. Dans un second temps, nous aborderons les facteurs associés, susceptibles d'influer sur leur fonctionnement.

### 1. Les fonctions cognitives – définition

Les fonctions cognitives sont les capacités mentales qui nous permettent de penser, d'apprendre, de nous souvenir et de résoudre des problèmes. Ces fonctions jouent un rôle central dans nos interactions avec le monde qui nous entoure, régulant notre comportement et facilitant nos prises de décisions. Elles participent au façonnement de nos relations interpersonnelles, de nos expériences avec le monde et de notre compréhension de la réalité.

Les fonctions cognitives sont généralement classées en différents domaines : les fonctions neurocognitives et la cognition sociale (Eustache et al., 2023). Elles peuvent être évaluées au cours d'un bilan neuropsychologique (voir **Box 1**). Les fonctions neurocognitives comprennent différents domaines, tels que la mémoire, l'attention ou encore les fonctions exécutives (**Table 1**). Chacune de ces fonctions est elle-même subdivisée en différents processus distincts. La cognition sociale se réfère aux processus mentaux impliqués dans les interactions sociales, tels que la théorie de l'esprit, le traitement des émotions ou encore le style attributionnel (Merceron & Prouteau, 2013). La littérature clinique et cognitive utilise souvent les termes de « cognition chaude » et de « cognition froide » pour désigner les fonctions cognitives influencées, ou non, par l'état émotionnel (i.e., les fonctions neurocognitives et la cognition sociale)<sup>1</sup>.

Ce travail de thèse s'intéressera particulièrement aux fonctions neurocognitives. De ce fait, tout au long de notre manuscrit nous utiliserons invariablement les termes « fonctions cognitives » pour faire référence aux fonctions neurocognitives.

---

<sup>1</sup> On peut cependant noter que la distinction entre ces deux domaines a été critiquée (Gladwin & Figner, 2014).

### Box 1. L'évaluation des fonctions cognitives : le bilan neuropsychologique

Historiquement, les instruments de mesure des fonctions cognitives ont été développés pour détecter et évaluer les troubles neurologiques (Eustache et al., 2023; Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012). Pendant longtemps, le rôle de l'évaluation neuropsychologique était de localiser des lésions au sein du système nerveux central et de déterminer leurs impacts sur le fonctionnement cognitif, émotionnel et comportemental. Actuellement, le rôle de l'évaluation neuropsychologique s'est étendu et cette évaluation est désormais utilisée dans différents contextes, tels que les milieux éducatifs, judiciaires ou encore psychiatriques. L'évaluation neuropsychologique permet de réaliser un état des lieux du fonctionnement cognitif d'un individu à l'aide de tests dits « papier-crayon » ou informatisés. Chaque test a pour objectif d'isoler et de mesurer une fonction cognitive spécifique. Par exemple, l'épreuve de mémoire des chiffres à l'envers de la *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS, Wechsler, 2011) est utilisée pour mesurer la mémoire de travail dans sa modalité verbale et est spécifiquement conçue pour minimiser l'influence potentielle d'autres processus cognitifs. À l'issue de l'évaluation, les scores du patient sont généralement comparés à des individus du même âge, du même sexe et du même niveau d'éducation afin de pouvoir situer la performance du patient dans un domaine ou sous-domaine donné et d'établir un profil cognitif. Ce profil cognitif vise à objectiver les forces et faiblesses d'un individu et permet d'orienter la prise en charge des troubles lorsque cela est nécessaire.

## 2. Le fonctionnement et la qualité de vie

Comme brièvement évoquée dans l'introduction, l'altération des fonctions cognitives va avoir pour conséquence d'impacter le fonctionnement au quotidien et la qualité de vie. Avant d'explorer les relations entre ces différents aspects, il est nécessaire de définir ces concepts.

### 2.1. Le fonctionnement

La Classification Internationale du Fonctionnement, du Handicap et de la Santé de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le fonctionnement général comme englobant les fonctions corporelles, la réalisation d'activités et la participation à des situations de vie dans de nombreux domaines, comprenant les soins personnels, les relations interpersonnelles, la vie domestique, l'éducation, l'occupation, la communauté, la vie sociale et civique (WHO. [International Classification of Functioning, Disability and Health., 2001](#)).

Table 1. Domaine et description des principales fonctions neurocognitives (définitions issues du dictionnaire de l'Association Américaine de Psychologie)	
Domaine	Description
Mémoire/ apprentissage	La capacité de conserver des informations ou une représentation d'une expérience passée, basée sur les processus mentaux d'apprentissage (ou d'encodage), de rétention sur un certain intervalle de temps et de récupération (ou de réactivation de la mémoire).  La mémoire est un concept large qui englobe la mémoire de travail (une mémoire temporaire utilisée pour manipuler des informations), la mémoire sémantique (connaissances générales), la mémoire épisodique (souvenirs de son passé personnel) et la mémoire procédurale (habitudes et compétences).
Attention	La capacité de se concentrer et de maintenir son attention. Elle peut se distinguer selon deux axes : l'intensivité (alerte, vigilance, attention soutenue) et la sélectivité (attention sélective/ divisée).
Fonctions exécutives	Processus cognitifs de niveau supérieur qui englobent différentes capacités de planification, de prise de décision, de résolution de problèmes, d'attribution et d'organisation de tâches, d'inhibition d'impulsions concurrentes, de flexibilité dans la sélection d'objectifs et de résolution de conflits d'objectifs.
Vitesse de traitement de l'information	La capacité d'identifier, de discriminer, d'intégrer, de prendre une décision concernant l'information et de répondre à l'information visuelle et verbale.

Dans les maladies liées au vieillissement telles que les maladies neurodégénératives, le critère de fonctionnement utilisé est généralement le niveau d'autonomie de l'individu. L'autonomie peut être définie comme étant la capacité à gérer seul les actes essentiels de la vie quotidienne (qui implique notamment les tâches ménagères, toilette, habillage et le déplacement). Différents outils sont disponibles pour estimer l'autonomie de la personne. Parmi ces outils, on peut citer l'échelle *Instrumental Activity Daily Living scale* (Graf, 2008).

Dans le contexte des pathologies psychiatriques, différentes dimensions de fonctionnement ont été définies (Fett et al., 2011; Halverson et al., 2019). De manière générale on retrouve des dimensions telles que les relations interpersonnelles, le fonctionnement au travail, le fonctionnement dans les loisirs.

Selon Baune et al. (2015a), les mesures du fonctionnement peuvent être globalement divisées en quatre catégories de mesures différentes :

- Les mesures auto-rapportées (telles que la *WHO Disability Assessment Schedule* : WHO-DAS).
- Les mesures évaluées par les cliniciens (telles que la *Global Assessment of Functioning scale* : GAF, *Social and Occupational Functioning Assessment Scale* : SOFAS, *Social Adjustment Scale*, *Functioning Assessment Short Test* : FAST et *Specific Level Of Functioning*).
- Les mesures fonctionnelles en situation réelle (statut professionnel, statut d'invalidité).
- Les mesures basées sur la performance (*University of California, San Diego Performance-based Skills Assessment* : UCSD UPSA et la *Social Functioning Scale*).

Certaines de ces mesures offrent une évaluation globale de l'état du patient. Par exemple, la SOFAS se concentre spécifiquement sur l'état fonctionnel, tandis que d'autres, comme la GAF, incluent également une évaluation des symptômes du patient.

D'autres mesures permettent une évaluation approfondie des différents domaines du fonctionnement. Par exemple, la FAST permet d'évaluer les domaines de l'autonomie, du fonctionnement professionnel et cognitif, de la gestion des finances, des relations interpersonnelles et des loisirs. La WHO-DAS quant à elle, permet de mesurer le fonctionnement personnel, professionnel, familial et social.

Enfin, une distinction importante entre ces échelles de mesure est leur mode de passation. En effet, certaines mesures sont basées sur le fonctionnement dans le « monde réel », perçu à travers un entretien semi-structuré. C'est le cas de la GAF, de la SOFAS ou de la FAST. En revanche, d'autres mesures permettent d'apprécier la capacité fonctionnelle en évaluant la performance à un test standardisé (e.g., compter la monnaie, faire une demande de renseignements par téléphone), permettant une mesure plus objective et précise du fonctionnement (Patterson & Mausbach, 2010). C'est par exemple le cas de l'échelle UPSA.

## 2.2. La qualité de vie

Selon l'OMS, la qualité de vie pourrait être définie comme étant « la perception qu'a l'individu de sa position dans la vie, dans le contexte culturel et le système de valeurs dans lesquels il vit, et par rapport à ses objectifs, ses attentes, ses paramètres et ses relations sociales. Il s'agit d'un concept de vaste portée affecté de manière complexe par la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales et leur relation avec les caractéristiques saillantes de son environnement » (The Whoqol Group, 1998).

Différentes dimensions de la qualité de vie sont généralement évaluées, telles que le bien-être physique, la situation économique, les relations avec les autres, l'épanouissement ou encore les loisirs.

Selon les populations étudiées, différents outils psychométriques sont disponibles pour évaluer la qualité de vie :

- Dans les populations non cliniques : la *World Health Organisation Quality Of Life* - (WHOQOL)<sup>2</sup>,
- Chez les individus avec des maladies neurodégénératives : la *Quality Of Life in Alzheimer Disease* ou la *Dementia Quality of Life*,
- En population psychiatrique, de très nombreux outils sont disponibles. Parmi ceux-ci : le *Quality of Life Checklist*, la *Quality of Life Scale* (QOLS), la *Satisfaction with Life Domains Scale*, le *Schizophrenia Quality of Life Questionnaire 18* (SQoL-18).

Ces échelles diffèrent en fonction de leur mode de passation, la plupart sont administrées par un clinicien, on parle de qualité de vie « objective » (e.g., the QOLS), d'autres sont auto-rapportés par les patients, on parle de qualité de vie « subjective » (i.e., SQoL-18).

### 3. Altérations cognitives : manifestations et conséquences

Les fonctions cognitives sont particulièrement vulnérables et peuvent être altérées dans de nombreuses situations, telles que des maladies neurologiques (e.g., d'origine génétique, développementale, neurodégénérative; Bishop, 2009; Lott & Dierssen, 2010), psychiatriques (e.g., troubles dépressifs, schizophréniques; Green & Harvey, 2014; Semkovska et al., 2019) ou encore au cours du vieillissement non pathologique (Christensen, 2001).

Les troubles cognitifs constituent actuellement une problématique majeure, notamment en raison de leur association avec des pathologies dont la prévalence ne cesse de croître. Concernant les pathologies psychiatriques, l'OMS estimait en 2019 qu'environ 970 millions de personnes étaient confrontées à un trouble mental. Avec l'émergence de la pandémie de COVID, ces statistiques se sont dégradées avec une augmentation alarmante de 25% des cas de troubles mentaux, notamment les troubles anxieux généralisés et dépressifs (OMS, 2022).

De surcroît, l'augmentation de la population en situation de vieillissement participe au phénomène global d'accroissement des troubles cognitifs, non seulement en raison du déclin cognitif naturel observé lors du vieillissement (Harada et al., 2013) mais également de la prévalence accrue de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer. Ce phénomène s'accroîtra dans un futur proche. En effet, selon Santé Publique France et la Fondation Recherche Alzheimer, on pourrait compter environ 1.8 million de personnes souffrant de troubles démentiels en 2030, contre 1.3 million actuellement.

Dans ce contexte, une meilleure prise en compte des altérations cognitives s'avère cruciale du fait de leur impact significatif sur l'autonomie, la qualité de vie et le fonctionnement psychosocial des individus.

Dans les prochaines sections, nous décrirons les altérations cognitives rencontrées au cours du vieillissement non pathologique, des maladies neurodégénératives ainsi que dans certaines maladies psychiatriques. Les répercussions engendrées par ces altérations seront également exposées.

---

<sup>2</sup> Il est toutefois important de souligner que cette échelle a également été validée dans des populations cliniques (Örsel et al., 2004).

### **3.1. Altérations neurocognitives et fonctionnement au cours du vieillissement non pathologique et des pathologies neurodégénératives**

#### **3.1.1. Vieillesse non pathologique**

Le processus de vieillissement non pathologique est associé à une diminution des compétences cognitives telles que la mémoire, les activités de résolution de problèmes ou la vitesse de traitement (Harada et al., 2013). Ce déclin cognitif, qui présente des différences interindividuelles importantes, peut avoir un impact significatif sur le fonctionnement et la qualité de vie des sujets en situation de vieillissement. Par exemple, il a été montré que les activités de la vie quotidienne qui incluent la gestion des finances et des courses reposent sur des capacités cognitives adéquates, telles que la mémoire immédiate ou différée (Barberger-Gateau et al., 1992; Scherr et al., 1988).

#### **3.1.2. Pathologies neurodégénératives**

Il est important de faire la distinction entre le déclin cognitif (non pathologique) lié à l'âge et d'autres altérations cognitives subtiles mais susceptibles d'indiquer une transition vers une pathologie neurodégénérative. Une pathologie neurodégénérative se manifeste par une détérioration progressive et irréversible des fonctions cognitives entraînant une perte d'autonomie. On parle de syndromes démentiels (ou de troubles neurocognitifs majeurs selon le DSM-V).

La maladie d'Alzheimer présente la plus forte prévalence parmi les syndromes démentiels. Elle débute généralement de manière insidieuse avec des premiers symptômes cognitifs affectant la mémoire épisodique (Weintraub et al., 2012). Puis, au cours de l'évolution de la maladie, des altérations dans d'autres domaines cognitifs s'installent avec notamment une désorientation temporo-spatiale, des troubles exécutifs, langagiers et visuospatiaux (Weintraub et al., 2012). Ces altérations cognitives ont été associées de manière robuste à une moindre qualité de vie (Stites et al., 2018). Des symptômes neuropsychiatriques peuvent également apparaître de manière précoce dans le cours évolutif de la maladie (e.g., agitation ou hallucinations; Ballard et al., 2008). Lorsque la maladie atteint un stade avancé, la personne nécessite une assistance complète pour effectuer les activités de la vie quotidienne telles que s'habiller, se laver et préparer les repas. Dans cette situation, un placement en institution est souvent indispensable. La maladie d'Alzheimer représente ainsi un enjeu considérable aussi bien pour les aidants naturels que pour le système de santé. Les coûts associés à sa prise en charge sont importants, incluant les soins médicaux, les services sociaux et le soutien aux aidants (Albert et al., 2002; Etters et al., 2008; Lin et al., 2016).

### **3.2. Altérations cognitives et fonctionnement dans les pathologies psychiatriques**

Au cours des dernières années, un important champ de la recherche a été consacré à l'étude des variables cognitives dans le contexte des troubles psychiatriques. Il a été suggéré que des altérations cognitives sont présentes dans de multiples troubles psychiatriques et peuvent être définies comme un construit transdiagnostique (Abramovitch et al., 2021; East-

Richard et al., 2020). Les altérations en question exacerbent non seulement la progression des troubles, mais compromettent également de manière significative la récupération et la qualité de vie des patients concernés (Baune & Malhi, 2015b; Bonnín et al., 2010; Halverson et al., 2019). Par ailleurs, les fonctions cognitives ont été identifiées comme des prédicteurs importants du pronostic des personnes vivant avec des troubles psychiatriques, participant au développement et au maintien de ces pathologies (Majer et al., 2004).

### 3.2.1. Les troubles du spectre de la schizophrénie

Des déficits cognitifs ont été rapportés dans les troubles du spectre de la schizophrénie (TSS), un ensemble de pathologies chroniques et sévères affectant approximativement 1% de la population (McGrath et al., 2008). En effet, en plus des symptômes positifs et négatifs de la maladie, les troubles cognitifs représentent un élément clé de la pathologie. Ces déficits sont souvent présents avant l'apparition de la maladie (pouvant se manifester durant l'enfance), persistent lors des périodes de rémission et tendent à être relativement stables dans le temps (Sheffield et al., 2018).

Les individus vivant avec un TSS peuvent présenter des altérations cognitives dans de multiples domaines, tels que la vitesse de traitement de l'information, l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives (Gebreegziabhere et al., 2022; Harvey et al., 2022). La sévérité de ces altérations cognitives varie grandement selon les domaines et les individus.

Chez les individus avec un TSS, certaines fonctions cognitives s'avèrent plus fortement associées à certains domaines fonctionnels (Fett et al., 2011; Halverson et al., 2019). Une méta-analyse récente a rapporté des associations robustes entre la mémoire épisodique et le fonctionnement dans la communauté (e.g., les activités et relations interpersonnelles quotidiennes, Halverson et al., 2019). De plus, la mémoire de travail a été associée au comportement social (e.g., les comportements observables en contexte spécifique) ainsi qu'aux compétences sociales (e.g., la capacité à participer à des conversations, Halverson et al., 2019)<sup>3</sup>. De très nombreuses études ont exploré les relations entre cognition et qualité de vie chez des patients avec une schizophrénie. Selon une méta-analyse, les individus avec un TSS caractérisés par un quotient intellectuel verbal, une mémoire verbale, des fonctions exécutives ainsi qu'une vitesse de traitement plus élevés seraient davantage susceptibles d'obtenir des niveaux élevés dans diverses dimensions de la qualité de vie objective (en particulier concernant le plan professionnel et les relations sociales) et de vivre de manière indépendante (Tolman & Kurtz, 2012). Toutefois, il est important de noter que si la littérature a montré des résultats cohérents concernant les relations entre la cognition et la qualité de vie objective, des résultats inconsistants ont été rapportés concernant la relation entre la cognition et la qualité de vie subjective (Tolman & Kurtz, 2012).

---

<sup>3</sup> Il est toutefois important de noter que cette méta-analyse montrait que les altérations de la cognition sociale avaient un impact fonctionnel plus important que celles de la neurocognition (Halverson et al., 2019).

### 3.2.2. Les troubles bipolaires

Les troubles bipolaires se caractérisent par des fluctuations, parfois extrêmes, de l'humeur qui alternent entre épisodes dépressifs et maniaques (ou hypomaniaques), et qui sont entrecoupées de périodes de rémission appelées phases euthymiques. Bien qu'il y ait une importante hétérogénéité concernant l'évolution de la maladie (Berk et al., 2017), certains patients peuvent présenter une évolution progressive caractérisée par des modifications biologiques (e.g., augmentation du niveau de certains marqueurs inflammatoires et/ou une perte de volume cérébral), un nombre plus élevé de rechutes ainsi qu'une détérioration cognitive plus sévère (Kapczinski et al., 2017; López-Villarreal et al., 2020). Des modèles de stadifications cliniques ont été proposés afin de classer l'évolution et la sévérité des troubles (Berk et al., 2007; Kapczinski et al., 2014).

Quarante à soixante pour cent des personnes vivant avec des troubles bipolaires pourraient rencontrer des difficultés sur le plan cognitif, incluant plusieurs domaines tels que l'attention, l'apprentissage et la mémoire verbale ainsi que les fonctions exécutives (Bora et al., 2009; Robinson et al., 2006; Solé et al., 2017; Torres et al., 2007). Ces troubles cognitifs semblent indépendants des phases aiguës de la maladie. En outre, il est intéressant de noter que les domaines cognitifs altérés sont similaires à ceux observés chez les patients avec des troubles schizophréniques, bien que l'altération soit plus sévère chez ces derniers (Bortolato et al., 2015).

Par ailleurs, chez les personnes avec des troubles bipolaires, les altérations cognitives pourraient prédire une évolution défavorable du niveau de fonctionnement et de qualité de vie (Baune & Malhi, 2015b; Solé et al., 2017). À titre d'illustration, une étude récente observe que les capacités de mémoire de travail sont associées à plusieurs domaines du fonctionnement évalués par l'échelle WHODAS (Ponsoni et al., 2023), suggérant des pistes d'interventions potentielles pour améliorer la prise en charge des individus.

### 3.2.3. Les troubles dépressifs

Chez les patients vivant avec des troubles dépressifs majeurs (TDM), des difficultés sur le plan cognitif sont également rapportées. Certaines altérations cognitives font d'ailleurs partie des critères diagnostiques du trouble dépressif caractérisé dans le DSM-V : A. « 5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours » ; « 8. Diminution de l'appétit à penser ou à se concentrer ou indécision, presque tous les jours » (American Psychiatric Association, 2013).

Ces dernières années, un nombre important de méta-analyses et de revues de la littérature ont précisé les particularités cognitives des patients avec un TDM (Bora et al., 2009; Rock et al., 2014; Snyder, 2013). Les domaines les plus particulièrement atteints sont les domaines mnésiques, attentionnels et exécutifs ainsi que la vitesse de traitement de l'information. Ces altérations cognitives ont longtemps été considérées comme étant liées au *state* (« état » de la maladie), c'est-à-dire comme étant causées par la symptomatologie aiguë de la dépression (Hammar & Ardal, 2009). Toutefois, d'autres hypothèses ont été formulées en raison de la persistance de ces atteintes lors des périodes de rémission. Notamment, l'hypothèse *scar* (« cicatrice » de la maladie) suggère que la dépression pourrait

avoir un effet neurotoxique sur le cerveau, provoquant des troubles cognitifs irréversibles. L'hypothèse *trait* (« trait » de la maladie) propose qu'une vulnérabilité cognitive préexiste aux symptômes dépressifs et qu'elle constitue un facteur de risque pour la dépression (Hammar et al., 2022). Selon une revue récente de la littérature, chacune de ces trois hypothèses (*state*, *scar*, *trait*) est supportée par les données de la littérature concernant différents domaines cognitifs (Hammar et al., 2022). Ainsi, le profil cognitif lié à l'état (hypothèse *state*), comprenant des altérations mnésiques, serait plus évident chez les patients lors du premier épisode. L'atteinte de la vitesse de traitement de l'information semblerait liée à l'hypothèse *scar*. Enfin, l'atteinte des fonctions exécutives pourrait être liée à l'hypothèse *trait*, cette dernière pouvant contribuer à une plus grande vulnérabilité de rechute ainsi qu'aux épisodes récurrents.

Les déficits neurocognitifs sont directement liés à une altération du fonctionnement au quotidien (Gupta et al., 2013) ainsi qu'aux performances au travail (Zuckerman et al., 2018). Il a été montré que les patients avec un TDM présentent des taux accrus de chômage, d'invalidité et d'absentéisme au travail (Zuckerman et al., 2018). De plus, certaines fonctions cognitives ont également été associées à des dimensions spécifiques de la qualité de vie, évaluée par la WHOQOL. Par exemple, une étude a montré que la performance en fluence verbale était corrélée avec le bien-être psychologique, tandis que la vitesse de traitement et l'attention soutenue étaient associées à la satisfaction dans les relations sociales (Cotrena et al., 2016).

### 3.3. Conclusion

Cette partie nous a permis de décrire les altérations cognitives rencontrées dans le cas du vieillissement (pathologique et non pathologique) et dans le contexte de différentes pathologies psychiatriques. Selon les cas, certaines fonctions cognitives peuvent être identifiées comme particulièrement vulnérables et centrales<sup>4</sup>. Ces fonctions présentent un lien critique avec le fonctionnement et l'autonomie au quotidien des individus.

Sur cette base, la remédiation des déficits cognitifs peut exercer un rôle clé dans la prise en charge thérapeutique. Dans les pathologies psychiatriques, une telle remédiation a pour double objectif la réduction des altérations cognitives et l'amélioration de l'insertion sociale et professionnelle (Morin & Franck, 2017). Dans les pathologies neurodégénératives, la remédiation a pour objectif de réduire l'impact des altérations cognitives sur la vie quotidienne (Kudlicka et al., 2019). De plus, chez cette même population, elle s'est avérée efficace pour réduire les symptômes dépressifs liés aux altérations cognitives (Saragih et al., 2022).

---

<sup>4</sup> En psychopathologie, certains auteurs ont avancé le concept de C-factor (facteur C en français), qui fait référence à un phénomène transdiagnostique lié à la présence de pathologie en général, plutôt que spécifique à un trouble particulier (Abramovitch et al., 2021). Pendant longtemps la recherche en psychologie a tenté d'identifier, en vain, des profils cognitifs types dans le but d'améliorer l'identification et la détection de différentes pathologies psychiatriques (Abramovitch et al., 2021). Si certaines différences statistiquement significatives ont été observées entre différents groupes cliniques, celles-ci ne sont ni assez spécifiques, ni assez sensibles pour permettre une orientation diagnostique individuel.

#### 4. Facteurs associés à la cognition

En plus des affections médicales décrites ci-dessus, de nombreux de facteurs exerçant une influence significative sur les fonctions cognitives ont été identifiés. Cette section se focalisera uniquement sur des facteurs de nature biologique, psychologique et environnementale.

Certains **facteurs biologiques** exerceraient une influence sur les fonctions cognitives. Par exemple, dans le contexte du vieillissement, certaines prédispositions génétiques (telle que l'allèle  $\epsilon 4$  du gène APOE) ont été identifiées comme facteur de risque de développer un vieillissement pathologique, marqué par des altérations cognitives (*i.e.*, [maladie d'Alzheimer](#); [Serrano-Pozo et al., 2021](#)). Concernant les pathologies psychiatriques, plusieurs régions génétiques ont été associées au risque de développer des troubles mentaux et cognitifs. En particulier, les études d'associations pangénomiques (GWAS) ont identifié 21 loci génomiques exerçant une influence sur les fonctions cognitives, et en particulier la région 22q13.2 ([Morozova et al., 2022](#)). L'influence du système immunitaire sur les fonctions cognitives a également été montrée, notamment via des mécanismes inflammatoires ([Bradburn et al., 2018](#); [Fourrier et al., 2019](#); [Su et al., 2019](#)). L'influence des mécanismes inflammatoires sera détaillée dans le **Chapitre 2**.

De nombreux **facteurs psychologiques** exercent également une influence non négligeable sur les fonctions cognitives. Parmi ces facteurs, on note le rôle de la motivation et de la métacognition ([Abramovitch et al., 2021](#); [Beck et al., 2018](#)). Par exemple, concernant la métacognition, une diminution du sentiment d'efficacité personnelle (comprenant les jugements sur sa capacité à atteindre des objectifs) ainsi que de l'estime de soi exerce un impact significatif sur les évaluations neuropsychologiques, se manifestant par des performances cognitives réduites. Les traits de personnalité sont aussi étroitement associés aux fonctions cognitives ([Curtis et al., 2015](#)). L'influence des traits de personnalité sera détaillée dans le **Chapitre 2**.

Enfin, des **facteurs environnementaux** ont également été associés de manière significative au fonctionnement cognitif. Parmi ces facteurs on peut retenir le niveau d'éducation, le mode de vie ([incluant la consommation de tabac, d'alcool et de toxiques, l'activité physique, l'alimentation](#); [Clare et al., 2017](#); [Kivipelto et al., 2013](#)), les traumatismes vécus durant l'enfance ([Lund et al., 2022](#)), les traumatismes crâniens ([Fleminger, 2008](#)) ainsi que le stress ([Sandi, 2013](#)).

Cette partie, bien que non exhaustive, met en lumière la vulnérabilité considérable des fonctions cognitives à une multitude de facteurs interagissant de manière variée et souvent conjointe.

Ce chapitre nous a permis de montrer que les fonctions cognitives sont associées au pronostic fonctionnel des individus et qu'elles constituent une cible pour de nombreuses interventions visant justement à améliorer le niveau de fonctionnement. Dans cette optique, la suite de ce travail portera une attention particulière à l'étude de la personnalité et de l'inflammation, deux facteurs dont l'impact sur les fonctions cognitives sera analysé en profondeur.

# Chapitre 2

## Facteurs psychologiques et biologiques associés à la cognition

### Partie 1. Personnalité et cognition

La personnalité est un prédicteur crucial dans de nombreux domaines, incluant les relations interpersonnelles, la santé physique, ou encore la durée de vie (Ozer & Benet-Martínez, 2006). Elle joue également un rôle déterminant dans divers aspects psychologiques, étant associée au bien être subjectif ainsi qu'à différents troubles psychiatriques (Kotov et al., 2010). De plus, parmi ces aspects psychologiques, la personnalité semble également influencer les fonctions cognitives telles que l'intelligence générale, la mémoire ou bien encore les fonctions exécutives (Curtis et al., 2015). Cette section explore les relations établies entre ces différents domaines.

#### 1. La personnalité

##### 1.1. Définition

Le concept de personnalité est un concept ancien. Hippocrate, en 370 avant Jésus-Christ postulait déjà que l'humanité pouvait être divisée en quatre types de caractères : sanguin, colérique, mélancolique et flegmatique ; et ce, en fonction du liquide prédominant dans le corps : respectivement, le sang, le mucus, la bile jaune ou bien la bile noire (Coolidge & Segal, 1998).

Au cours du XXe siècle, l'étude de la personnalité en psychologie (mais également dans d'autres disciplines comme la biologie) a connu un essor majeur, devenant un objet d'étude central au sein de nombreuses approches théoriques telles que la psychanalyse, les sciences cognitives et les neurosciences. Cette diversité théorique explique en partie pourquoi il n'existe pas de définition consensuelle pour le concept de personnalité. Toutefois, selon l'Association Américaine de Psychologie (2018), la personnalité pourrait être définie comme étant « les caractéristiques et comportements durables qui constituent l'adaptation unique d'une personne à la vie, notamment les principaux traits, intérêts, motivations, valeurs, image de soi, capacités et schémas émotionnels ».

La personnalité se construirait dès la naissance et serait façonnée par l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux (Briley & Tucker-Drob, 2014; Burt, 2008). Parmi les facteurs environnementaux significatifs, l'environnement familial, l'exposition à des

facteurs de stress et les conditions de vie ont été bien identifiés. Bien que la personnalité tende à rester stable à l'âge adulte, elle pourrait connaître des modifications au cours du vieillissement, avec des changements subtils possibles en réponse aux nouvelles expériences de la vie (McCrae & Costa, 2003).

## 1.2. Mesures de la personnalité

### 1.2.1. Les traits de personnalité

Dans les travaux portant sur la personnalité, les traits de personnalité constituent la caractéristique la plus fréquemment étudiée pour mesurer les différences individuelles. Ashton (2007) définit un trait de personnalité comme « des différences entre les individus dans une tendance typique à se comporter, penser ou ressentir de certaines manières conceptuellement liées, à travers une variété de situations pertinentes, et sur une période de temps assez longue ». Ces traits peuvent varier en intensité ou en forme parmi les individus. Chacun des traits de personnalité représente une dimension continue qui peut être mesurée et qui distingue les individus entre eux.

Ainsi, la personnalité de chaque individu s'appréhende dans la manière unique avec laquelle chacun de ces traits s'organise, se combine et évolue ou s'adapte en fonction des influences de l'environnement.

### 1.2.2. Le modèle à cinq facteurs : le BIG-5

Bien qu'il existe plusieurs approches de la personnalité dans la recherche en psychologie, le modèle du « BIG-5 » est actuellement le modèle dominant. Ce modèle du BIG-5 (« les grands cinq ») se caractérise par son approche athéorique basée sur des techniques d'analyse factorielle visant à regrouper les traits de personnalité en clusters distincts (Goldberg, 1990). Cette approche a permis d'identifier cinq dimensions fondamentales de la personnalité : le névrosisme, l'extraversion, l'ouverture à l'expérience, l'agréabilité et la conscienciosité (voir **Table 2** pour une description succincte de ces dimensions). Ce modèle a montré des performances constantes en termes de fiabilité et validité, et ce, pour des adultes de tout âge et de différentes cultures (Costa et al., 2002).

Plusieurs outils basés sur le modèle BIG-5 sont disponibles pour mesurer les traits de personnalité. Parmi ceux-ci, le NEO PI-R, ou l'Inventaire de Personnalité Révisé NEO de Costa et McCrae (1992) (240 items), est l'un des outils les plus utilisés dans la littérature. Il en existe également une version courte, le NEO-FFI (60 items) (Costa & McCrae, 1992). Toutefois, cette version, qui permet un temps d'évaluation plus court, permet une description moins approfondie de la personnalité.

Table 2. Dimensions de la personnalité selon le BIG-5	
Dimensions	Description
Névrosisme	Tendance à ressentir des effets négatifs, sensibilité au stress
Conscienciosité	Organisation, sens du devoir et de l'éthique, autodiscipline, délibération
Ouverture	Curiosité, imagination active, sensibilité esthétique et émotionnelle, ouverture d'esprit
Extraversion	Sociabilité, chaleur, recherche de sensations, optimisme et tendance à éprouver des émotions positives
Agréabilité	Altruisme, tendance à faire confiance, bonnes compétences interpersonnelles

## 2. Interactions entre traits de personnalité et fonctions cognitives

Comme évoqué brièvement en introduction de cette partie, de nombreuses études ont mis en évidence des liens entre les traits de personnalité et les fonctions cognitives. Dans cette partie, nous allons décrire ces relations dans différentes populations : chez des sujets âgés en situation de vieillissement non pathologique et pathologique et chez des sujets vivant avec un trouble psychiatrique.

### 2.1. Personnalité et déclin cognitif en situation de vieillissement non pathologique

Les relations entre les traits de personnalité et les performances cognitives ont été largement étudiées en population générale vieillissante (Curtis et al., 2015). Parmi les cinq traits de personnalité mentionnés précédemment, les associations les plus fréquemment identifiées concernent les traits de névrosisme, conscienciosité et d'ouverture. Ainsi, un faible niveau de conscienciosité et ouverture ainsi qu'un haut niveau de névrosisme ont été associés à un risque accru de déclin cognitif (Luchetti et al., 2016).

Plus spécifiquement, des résultats ont été rapportés pour l'ensemble des traits de personnalité.

Des associations négatives ont été rapportées entre le **névrosisme** et les performances cognitives, avec des scores plus faibles aux évaluations de capacité cognitive générale (Austin et al., 2002; Boyle et al., 2010), des fonctions exécutives (Booth et al., 2006; K. Williams & Kemper, 2010) et de mémoire épisodique (Jorm et al., 1993; Meier et al., 2002). Il faut cependant noter que d'autres études n'ont pas rapporté de telles associations entre le névrosisme et la cognition (Baker & Bichsel, 2006; Jelcic et al., 2002).

Un haut niveau de **conscienciosité** a été lié à de meilleures performances cognitives, en particulier en ce qui concerne les fonctions exécutives, les fluences verbales et la mémoire épisodique (Luchetti et al., 2016; Wilson et al., 2011).

Il a été rapporté que les individus avec des niveaux plus élevés **d'ouverture** présentent de meilleures performances dans plusieurs domaines cognitifs, tels que la capacité cognitive générale (Booth et al., 2006; Simon et al., 2020), le raisonnement (Soubelet & Salthouse, 2011) et la mémoire épisodique (Aiken-Morgan et al., 2012; Booth et al., 2006).

Concernant l'**extraversion**, des associations négatives avec plusieurs capacités cognitives ont été rapportées (Baker & Bichsel, 2006; Graham & Lachman, 2014), mais des résultats contradictoires ont été publiés (Baker & Bichsel, 2006).

Enfin, **pour l'agréabilité**, les résultats concernant son association à la cognition s'avèrent hétérogènes, marqués par des résultats contradictoires selon les études (Curtis et al., 2015).

## 2.2. Personnalité et vieillissement pathologique (troubles neurodégénératifs)

Différents travaux ont été conduits chez des sujets en situation de vieillissement dans l'objectif d'appréhender des facteurs de risque pour les troubles neurodégénératifs. Ces recherches ont permis d'établir l'existence de liens significatifs entre certains traits de personnalité et un risque augmenté de pathologies neurodégénératives.

Deux méta-analyses ont notamment démontré que des individus âgés, avec un niveau élevé de névrosisme et un niveau bas de conscienciosité, étaient plus susceptibles de développer une maladie d'Alzheimer (Aschwanden et al., 2021; Terracciano et al., 2014). De manière notable, les tailles d'effets associées aux facteurs de personnalité sur l'augmentation du risque de démence étaient comparables à celles associées à d'autres facteurs de risque bien établis, tels que l'obésité, l'hypertension artérielle ou le tabagisme (Aschwanden et al., 2021; Terracciano et al., 2014). De tels résultats sont importants dans la mesure où des changements de personnalité peuvent être observés avant l'apparition des premières altérations cognitives lors de l'entrée dans la maladie (Mendez Rubio et al., 2013). Ainsi, identifier les traits de personnalité permettrait de repérer les individus présentant un risque élevé de démence, et pourrait contribuer à la détection précoce des troubles neurodégénératifs (Terracciano et al., 2014).

À l'inverse, certains traits de personnalité semblent avoir un effet protecteur vis-à-vis des maladies neurodégénératives. Plusieurs études ont notamment montré qu'un niveau élevé de conscienciosité permet de faire face plus efficacement à la pathologie (i.e., maintenir un bon niveau de fonctionnement malgré le déclin cognitif) et de retarder la survenue des manifestations cliniques (Graham et al., 2020; Terracciano et al., 2013).

## 2.3. Personnalité et altérations cognitives en psychiatrie

Chez des patients vivant avec des troubles psychiatriques, des associations spécifiques ont été décrites entre des altérations cognitives et certains traits de personnalité (mesurés dans le cadre du paradigme du BIG-5<sup>5</sup>). Ces associations ont notamment été décrites dans

---

<sup>5</sup> Il est également important de noter qu'il existe un lien entre les traits de personnalité du BIG-5 et les traits de personnalité pathologique du DSM (Saulsman & Page, 2004). De plus, des associations ont également été rapportées entre ces traits de personnalité pathologique et les fonctions cognitives (voir **Box 2**).

les troubles de l'humeur (Ayotte et al., 2009; I. E. Bauer et al., 2016; Fleischmann et al., 2023; Stringer et al., 2014)

En particulier, chez des patients avec un trouble bipolaire en phase euthymique, il a été montré que le névrosisme était un prédicteur significatif des scores de fonctions exécutives, alors qu'un haut niveau de conscienciosité prédisait les performances en mémoire à long terme (Fleischmann et al., 2023).

Concernant les patients avec un trouble dépressif majeur (TDM) chez lesquels des altérations cognitives sont classiquement retrouvées, il a été montré que le trait de névrosisme pourrait moduler la relation entre dépression et performance cognitive (Ayotte et al., 2009). En effet, dans l'étude de Ayotte et al. (2009), un niveau de névrosisme plus élevé était lié à une moindre capacité de mémoire de travail chez les individus atteints de TDM, alors que cette association n'était pas retrouvée chez les individus sans TDM. Ainsi, les personnes avec un TDM et un score élevé en névrosisme pourraient être identifiées comme présentant un risque accru de déficit cognitif. Il faut noter qu'une autre étude montrait également que le niveau de névrosisme modérait la relation entre les performances cognitives et la dépression (Van Den Heuvel et al., 1996). Plus précisément, les patients (de sexe masculin) avec un bas niveau de névrosisme étaient moins susceptibles de développer des symptômes dépressifs lorsqu'ils étaient affectés de troubles mnésiques, en comparaison avec des patients avec un haut niveau de névrosisme.

#### **2.4. Mécanismes expliquant les interactions entre cognition et personnalité**

Les associations entre traits de personnalité et fonctions cognitives pourraient en partie être expliquées par les comportements liés à la santé, le mode de vie et les troubles psychiatriques (Terracciano et al., 2014).

Ainsi, les traits de personnalité ont été associés à une plus forte prévalence de certains comportements liés à la santé, dont on sait par ailleurs qu'ils sont également associés à des altérations cognitives. Par exemple, une faible conscienciosité et un haut niveau de névrosisme sont fréquemment associés au tabagisme (Terracciano et al., 2008), à l'inactivité physique (Rhodes & Smith, 2006) et à l'obésité (Gerlach et al., 2015). Ces mêmes facteurs sont également établis comme facteurs de risque vis-à-vis du déclin cognitif, en particulier dans le cadre des troubles neurodégénératifs (tels que la maladie d'Alzheimer; Barnes & Yaffe, 2011).

Parmi les troubles psychiatriques, un haut niveau de névrosisme a été associé à un risque élevé de troubles anxieux (Brandes & Bienvenu, 2006) et de troubles dépressifs (Kendler et al., 2006), troubles reconnus comme facteurs de risque d'altérations cognitives en population générale (Jorm, 2000) et de maladies neurodégénératives (Barnes & Yaffe, 2011; Santabárbara et al., 2019).

**Box 2. Les troubles de personnalité en psychiatrie**

Dans certaines situations, les traits de personnalité peuvent être tellement envahissants, rigides et inadaptés qu'ils vont entraîner une souffrance subjective ou une altération significative du fonctionnement social, personnel et professionnel (American Psychiatric Association, 2000). On parle alors de trouble de la personnalité. Selon le DSM (American Psychiatric Association, 2000), il existe différents troubles de la personnalité, organisés en clusters. Le cluster A regroupe les troubles de la personnalité paranoïaque, schizoïde et schizotypique. Le cluster B regroupe les troubles de la personnalité antisociale, borderline histrionique et narcissique. Enfin, le cluster C regroupe les troubles de la personnalité évitante, dépendante et obsessionnelle-compulsive. Il est important de souligner que les différents outils d'évaluation de la personnalité issus du modèle à 5 facteurs, présentés plus haut, ne permettent pas d'établir un diagnostic de trouble de la personnalité, bien que des profils spécifiques de ce modèle soient fortement corrélés avec certains troubles de la personnalité (Costa & McCrae, 2005). D'autres outils sont nécessaires pour une mesure et un diagnostic précis des différents troubles de la personnalité, tels que le Structured Clinical Interview for Disorders (SCID-II; First, Spitzer, Gibbon, & Williams, 1995) ou le Structured Interview for DSM-IV Personality (SIDP-IV; Pfohl, Blum, & Zimmerman, 1997), qui sont des entretiens structurés basés sur les critères du DSM-IV.

Des performances cognitives diminuées ont été associées aux troubles de la personnalité, tels que le trouble de la personnalité schizotypique (Siddi, Petretto, & Preti, 2017; Steffens, Meyhöfer, Fassbender, Ettinger, & Kambeitz, 2018) ou antisociale (Morgan & Lilienfeld, 2000). De même, de moindres performances cognitives ont été observées chez des individus présentant un trouble de la personnalité borderline (Unoka & Richman, 2016), avec des altérations cognitives dans de nombreux domaines, tels que la mémoire, les fonctions exécutives, l'intelligence verbale ou encore la vitesse de traitement. Le profil d'altérations cognitives n'est donc pas spécifique à un trouble de la personnalité (Abramovitch, Short, & Schweiger, 2021).

Toutefois, tel que souligné par Terracciano et al. (2017), les liens entre personnalité et altérations cognitives ne peuvent pas être expliqués par ces seuls facteurs de santé, de mode de vie et troubles psychiatriques. D'autres mécanismes, notamment physiologiques, pourraient être directement impliqués. Par exemple, une faible conscienciosité et un haut niveau de névrosisme ont été associés à des marqueurs inflammatoires (e.g., l'Interleukine (IL)-6 et la Protéine C-Réactive (CRP)), impliqués dans les altérations cognitives chez les sujets âgés (Sartori et al., 2012) ainsi que dans les troubles neurodégénératifs (Darweesh et al., 2018).

## **2.5. Conclusion**

L'ensemble de ces travaux montre que les traits de personnalité ont une influence significative sur les fonctions cognitives chez les sujets âgés en situation de vieillissement non pathologique et pathologique ainsi que chez les personnes vivant avec un trouble psychiatrique. Les traits de personnalité pourraient également affecter la prévalence et la progression des maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer. Parmi ces traits, un faible niveau d'ouverture et de conscienciosité, ainsi qu'un niveau élevé de névrosisme, semblent se distinguer par leurs associations solides avec un risque accru d'altération ou de déclin cognitif. Dans la mesure où certains traits de personnalité pourraient représenter une ressource pour faire face au déclin cognitif ou retarder l'apparition de démences, il serait pertinent que les évaluations cliniques les explorent et que les interventions thérapeutiques les prennent en compte pour mieux comprendre et traiter les déficits cognitifs.

## Partie 2. Inflammation et cognition

Au cours des dernières années, de nombreuses études ont mis en évidence un lien entre les altérations des fonctions cognitives et le système immunitaire (Marin & Kipnis, 2013; McAfoose & Baune, 2009). Parmi les facteurs immunitaires étudiés, l'inflammation a été identifiée comme un potentiel mécanisme sous-tendant les altérations cognitives (Fourrier et al., 2019). Dans un premier temps, nous procéderons à une description des composantes physiologiques du processus inflammatoire. Par la suite, nous examinerons le phénomène d'inflammation chronique observé tant dans le vieillissement, qu'il soit pathologique ou non, que dans diverses pathologies psychiatriques. Enfin, nous aborderons les interactions entre l'inflammation et les altérations cognitives, en mettant en lumière les mécanismes sous-jacents et les implications pour la compréhension des troubles cognitifs.

### 3. L'inflammation - définition

#### 3.1. Une composante locale

L'inflammation est une réaction aigüe de la première ligne de défense du système immunitaire (système immunitaire inné) à la suite d'un traumatisme ou d'une infection. Cette réaction entraîne diverses modifications biologiques, dont une augmentation de la concentration sanguine de différentes molécules sécrétées par les cellules immunitaires (telles que les monocytes et macrophages, les cellules dendritiques ou encore les polynucléaires neutrophiles). Parmi les molécules sécrétées, les cytokines exercent un rôle de signalisation inflammatoire et permettent d'amorcer puis d'accélérer le processus de réparation des tissus endommagés à un niveau local. Les cytokines et la protéine C-réactive (CRP) sont constituantes du processus inflammatoire. À terme, l'inflammation locale peut persister et devenir systémique et centrale (en atteignant le système nerveux).

#### 3.2. Une composante systémique

La réponse inflammatoire systémique se manifeste par un ensemble de mécanismes physiologiques coordonnés qui visent à freiner la diffusion de l'agent pathogène dans l'organisme et à combattre l'infection. Elle se caractérise par une augmentation des concentrations sanguines de certaines protéines spécifiques. Parmi ces protéines, les cytokines jouent un rôle crucial : ce sont des protéines solubles qui facilitent la communication entre les cellules immunitaires et modifient les processus physiologiques

associés à l'inflammation<sup>6</sup> (Ramesh et al., 2013). Les cytokines qui favorisent ou régulent à la hausse l'inflammation sont dites pro-inflammatoires, tandis que celles qui régulent à la baisse l'inflammation sont appelées anti-inflammatoires. Les principales cytokines pro-inflammatoires impliquées lors de la phase aiguë de l'inflammation sont les interleukines (IL)-1 et IL-6 ainsi que le *Tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) (Feghali & Wright, 1997). L'IL-1 et le TNF- $\alpha$  stimulent la production de plusieurs cytokines, dont l'IL-6, qui à son tour va stimuler la production de protéines de la phase aiguë, tel que la CRP.

La CRP est une protéine pentamérique non spécifique synthétisée dans le foie. Elle joue un rôle essentiel dans la réponse inflammatoire car elle possède des effets immunomodulateurs, active le système du complément et stimule la phagocytose (Du Clos, 2000). Elle a été largement utilisée comme mesure périphérique du statut inflammatoire **systémique**.

Le processus inflammatoire est une réaction physiologique limitée dans le temps et l'espace, qui disparaît en temps normal une fois que le traumatisme ou l'infection ayant déclenché cette réponse a été éliminé (Parkin & Cohen, 2001). Toutefois, lorsque l'inflammation systémique persiste sur le long terme, on parle d'inflammation chronique (Lawrence & Gilroy, 2007). Cette inflammation, généralement de moindre intensité, est impliquée dans la physiopathologie de nombreuses maladies chroniques, en particulier les maladies cardiovasculaires, le diabète, certains cancers ainsi que les troubles neurodégénératifs (Furman et al., 2019).

### 3.3. Une composante centrale

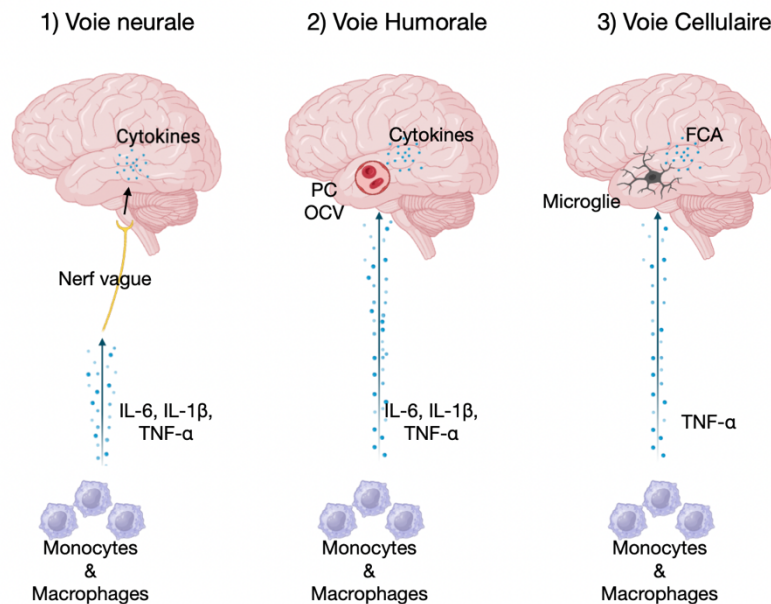
En plus des composantes locale et systémique de l'inflammation, celle-ci peut également présenter une composante **centrale**. Bien que les cytokines puissent difficilement traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) pour atteindre directement le système nerveux central, elles peuvent activer une inflammation centrale par le biais de différentes voies, permettant la communication entre le système immunitaire périphérique et central (M. E. Bauer & Teixeira, 2019; Capuron & Miller, 2011). Plusieurs voies ont été décrites (**Figure 1**) : 1) une voie neurale : les cytokines activent des afférences du nerf vague, qui relaient ensuite les signaux des cytokines au cerveau, 2) une voie humorale : les cytokines traversent les régions perméables de la BHE (les plexus choroïdes et les organes circumventriculaires), ou encore 3) une voie cellulaire : les cytokines périphériques, en particulier le TNF- $\alpha$ , induisent l'activation des cellules microgliales et la production par celles-ci de facteurs chimio-attractants nécessaires à l'infiltration et au recrutement de monocytes dans le cerveau.

*In fine*, ces différentes voies permettent d'activer les cellules immunitaires du tissu cérébral : microglie et astrocytes. À leur tour, ces deux populations cellulaires vont exercer un rôle clé dans la réaction inflammatoire centrale en produisant des cytokines (Slavich & Irwin, 2014), un mécanisme connu sous le nom de neuroinflammation.

---

<sup>6</sup> Ces cytokines ne se limitent pas à cette première ligne de défense, mais jouent également un rôle dans la phase suivante, qui est l'immunité adaptative. En effet, lorsque la première ligne de défense est insuffisante, l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- $\alpha$  peuvent influencer la production, la maturation, la différenciation et l'activation des lymphocytes. De plus, les cytokines peuvent également être produites lors de l'activation de cette immunité adaptative, notamment par certains lymphocytes (les lymphocytes T auxiliaires).

La neuroinflammation, lorsqu'elle devient chronique, a été associée à de nombreux effets délétères sur le comportement humain qui seront abordés dans une section ultérieure.



**Figure 1.** Voies de communication entre le système immunitaire périphérique et central (Figure adaptée de Capuron & Miller, 2011).

*Légende. PC, plexus choroïdes ; OCV, organes circumventriculaires ; FCA, facteurs chimio-attractants.*

## 4. Inflammation, vieillissement et psychiatrie

### 4.1. *Inflammageing* : l'inflammation chronique liée au vieillissement

Le phénomène d'inflammation chronique peut s'observer chez des individus âgés en bonne santé, indemne de toute pathologie. En effet, au cours du vieillissement, la plupart des personnes développent un état inflammatoire chronique, caractérisé par des taux de marqueurs pro-inflammatoires circulants élevés (Teissier et al., 2022). Cette inflammation chronique associée à l'âge, considérée comme étant de bas-grade (en deçà des seuils classiquement utilisés pour détecter l'inflammation), est communément désignée sous le terme "*inflammageing*". Ce phénomène est généralement considéré comme l'un des mécanismes par lesquels le processus de vieillissement est associé à une susceptibilité accrue à diverses maladies (Ferrucci & Fabbri, 2018). Nous verrons également que ce processus inflammatoire chronique chez les sujets âgés est associé au déclin cognitif.

### 4.2. Inflammation et santé mentale : implication des cytokines dans les troubles psychiatriques

Comme décrit plus haut, les cytokines libérées en périphérie (par exemple lors d'une infection) peuvent entraîner une neuroinflammation. Ce phénomène peut entraîner à son tour

des changements de comportements, et notamment induire un syndrome de « *sickness behavior* » caractérisé par une léthargie, une apathie, une anxiété, une perte d'appétit et une diminution de la vigilance (Dantzer, 2001; Dantzer et al., 2008). De tels symptômes sont rencontrés dans les troubles dépressifs. Cette similarité entre symptômes induits par les cytokines et symptômes dépressifs a conduit certains chercheurs à formuler l'hypothèse selon laquelle l'augmentation du niveau d'inflammation induite par le stress, notamment via l'activation de l'axe *hypothalamo-hypophyso-surrénalien* (HPA), pourrait être impliquée dans le développement du trouble dépressif (M. E. Bauer & Teixeira, 2019; Slavich & Irwin, 2014). Certains auteurs ont ainsi parlé de la théorie de l'activation macrophagique de la dépression (Dantzer, 2001; Smith, 1991).

Généralement, le « *sickness behavior* » est un phénomène réversible lorsque l'infection est terminée et que l'inflammation s'arrête. En revanche, une activité inflammatoire prolongée peut entraîner des altérations à long terme dans certaines régions cérébrales impliquées dans la régulation du comportement. Le stress psychosocial, les traumatismes survenus dans l'enfance, un mauvais régime alimentaire, le manque d'exercice, la privation de sommeil et la carence en vitamine D sont des facteurs impliqués dans des phénomènes d'inflammation chronique qui pourraient contribuer au développement et à la persistance des troubles de l'humeur (Berk et al., 2013).

Toutefois, les relations entre inflammation et symptômes psychiatriques ne se limitent pas aux seuls troubles de l'humeur. Il est maintenant bien établi que les patients atteints de divers troubles psychiatriques présentent également des niveaux d'inflammation plus élevés que ceux observés chez des sujets sains (M. E. Bauer & Teixeira, 2019; Dargél et al., 2015; Miller et al., 2014; Modabbernia et al., 2013; Muneer, 2016; Osimo et al., 2019).

## 5. Lien entre inflammation et altérations cognitives

En plus d'induire des altérations sur le plan comportemental, l'inflammation chronique pourrait également avoir des effets délétères sur le fonctionnement cognitif. En effet, bien que des facteurs inflammatoires (i.e., cytokines) exercent un rôle physiologique dans les processus cognitifs (McAfoose & Baune, 2009), des associations entre inflammation périphérique et altérations cognitives ont été rapportées dans la littérature. En outre, les relations entre inflammation et cognition ne semblent pas spécifiques à une pathologie mais seraient plutôt de nature transdiagnostique. Ainsi, l'inflammation serait rencontrée dans différentes pathologies et devrait être considérée comme un facteur commun qui contribuerait au maintien et/ou au développement des altérations cognitives. Il a en effet été rapporté que des niveaux élevés d'inflammation étaient négativement associés aux performances cognitives, chez des sujets sains vieillissants (Bradburn et al., 2018), chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer (Su et al., 2019) et chez des patients avec des troubles psychiatriques (Misiak et al., 2018a). Ces associations ne se limitent pas à ces seules populations puisqu'elles ont aussi été rapportées dans des populations atteintes de diverses affections médicales (telles que le syndrome métabolique ou la récupération post-chirurgicale, Peng, Xu, & Ouyang, 2013; Yaffe, 2007).

## **5.1. Inflammation et déclin cognitif chez les sujets en situation de vieillissement (non pathologique et pathologique)**

Des niveaux élevés d'inflammation peuvent être associés aux performances cognitives chez des sujets sains en situation de vieillissement (Bradburn et al., 2018; Leonardo & Fregni, 2023), ainsi que chez des patients avec des troubles neurodégénératifs (Li & Yu, 2017; Su et al., 2019).

En ce qui concerne les sujets en situation de vieillissement non pathologique, des niveaux élevés de marqueurs inflammatoires, notamment IL-6 et CRP, ont été associés à un déclin cognitif global (Jordanova et al., 2007; Weaver et al., 2002; Yaffe et al., 2003) ainsi qu'à des déficits plus spécifiques, portant sur les fonctions exécutives (Marsland et al., 2006; Schram et al., 2007; Trollor et al., 2012) et la mémoire (Elwan et al., 2003; Komulainen et al., 2007; Marsland et al., 2006; Schram et al., 2007; Teunissen et al., 2003). Cependant, des travaux réalisés à partir de données d'autres cohortes n'ont pas rapporté de telles associations (Alley et al., 2008; Baune et al., 2008; Dik et al., 2005; Todd, 2017). Concernant le vieillissement pathologique, il a également été montré que des niveaux plus élevés de marqueurs inflammatoires, dont l'IL-6 et la CRP, étaient associés à un risque accru de troubles neurodégénératifs (Darweesh et al., 2018).

## **5.2. Inflammation et altérations cognitives dans les troubles psychiatriques**

### **5.2.1. Les troubles dépressifs**

Les niveaux de marqueurs inflammatoires ont été associés aux performances cognitives dans la dépression. Plusieurs études ont révélé des associations négatives entre la CRP et la vitesse de traitement ainsi que les fonctions exécutives (H. H. Chang et al., 2012; Krogh et al., 2014). Récemment, une étude a proposé que la CRP et la dépression puissent contribuer indépendamment aux altérations du fonctionnement exécutif, et que leur association pourrait entraîner une majoration de ces altérations (Mac Giollabhui et al., 2021). D'autres travaux ont également mis en évidence des relations entre les fonctions cognitives et l'IL-6 (Goldsmith et al., 2016; Grassi-Oliveira et al., 2011), le TNF- $\alpha$  ainsi que ses récepteurs (Bobińska et al., 1970) chez des sujets avec un trouble dépressif. Une étude a montré que les niveaux de CRP et d'IL-6 pouvaient prédire les altérations cognitives lors d'un suivi longitudinal sur 12 ans, suggérant que l'inflammation contribue à la progression des altérations cognitives au cours de la maladie (Gimeno et al., 2009). Il est toutefois important de noter que, dans le cadre de cette étude, les fonctions cognitives n'étaient évaluées que de manière auto-rapportée, et non à l'aide de tests standardisés, rendant difficile une généralisation des résultats au regard des études transversales précédentes.

### **5.2.2. Les troubles bipolaires**

Concernant les patients vivant avec des troubles bipolaires, une revue systématique récente de Mario et al. (2024) apporte des preuves solides en faveur de l'association entre troubles cognitifs et marqueurs inflammatoires (notamment CRP, IL-1RA, IL-6 et TNF- $\alpha$  avec ses récepteurs). De telles relations ont en effet été rapportées par plusieurs études. Ainsi, des associations négatives ont été observées entre les niveaux de CRP et la vitesse de

traitement de l'information, les capacités d'attention, de mémoire immédiate (Dickerson et al., 2013) et les fonctions exécutives (Millett et al., 2019). Par ailleurs, des associations entre marqueurs inflammatoires et cognition ont également été retrouvées, avec notamment des niveaux élevés de IL-1RA et de TNF- $\alpha$  associés à de moins bonnes performances mnésiques (Doganavsargil-Baysal et al., 2013; Hope et al., 2015a).

### 5.2.3. Les troubles du spectre de la schizophrénie

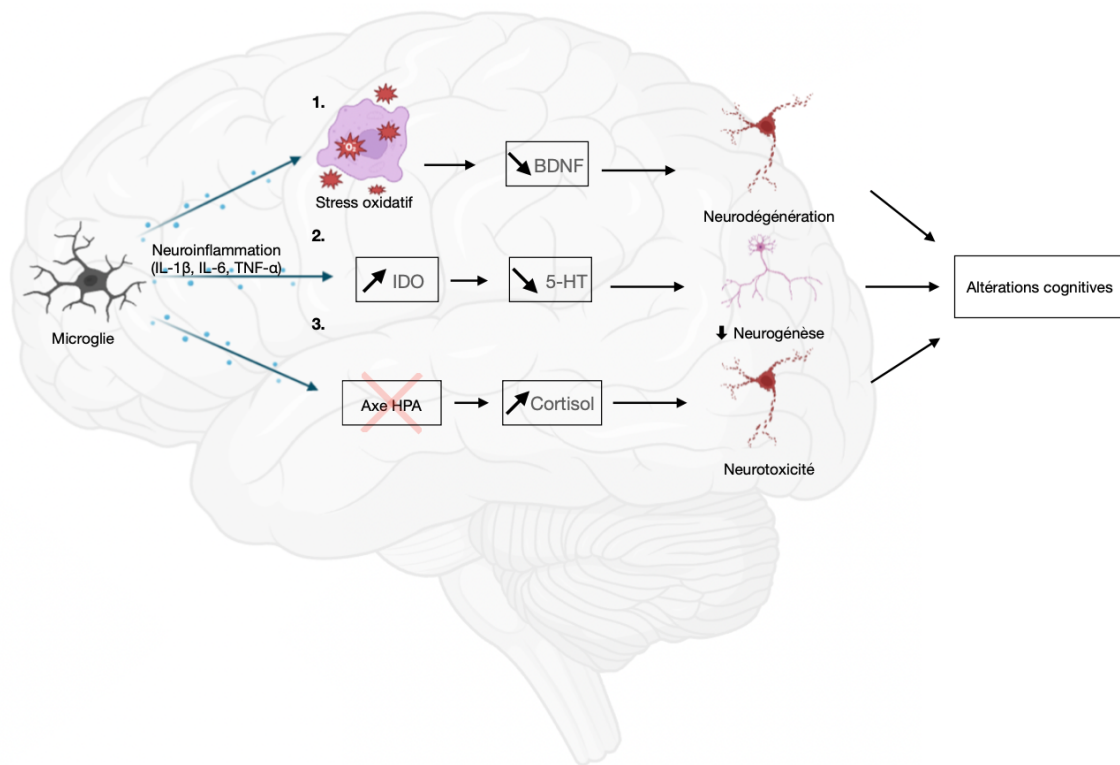
Dans le contexte des troubles du spectre de la schizophrénie, les marqueurs inflammatoires les plus étudiés sont la CRP, l'IL-6, l'IL-1B et le TNF- $\alpha$  (Misiak et al., 2018a; Patlola et al., 2023). Selon une méta-analyse, des associations ont été identifiées pour l'ensemble de ces marqueurs avec les performances cognitives (Patlola et al., 2023). Parmi les associations rapportées, l'IL-6 et le TNF- $\alpha$  seraient plus particulièrement associés aux fonctions exécutives (Patlola et al., 2023). De son côté, la CRP a été associée à de nombreuses reprises avec différentes mesures de fonctionnement cognitif. Notamment, une étude française portant sur la cohorte FACE-SZ de la Fondation Fondamental (Bulzacka et al., 2016) a révélé une association entre des niveaux anormalement élevés de CRP et des performances réduites dans de très nombreux domaines cognitifs : les capacités intellectuelles globales, le raisonnement abstrait, la mémoire de travail, les capacités mnésiques verbales et visuelles, la mémoire sémantique, l'apprentissage, l'attention, la vitesse de traitement ainsi que la flexibilité cognitive. Cependant, ces résultats sont nuancés par une autre méta-analyse (Morrens et al., 2022) qui n'identifie pas d'association significative, voire observe des liens très faibles entre ces marqueurs immunitaires sanguins et les fonctions cognitives dans les troubles psychotiques.

Concernant l'histoire naturelle des troubles schizophréniques, il a été montré que l'apparition d'un premier épisode psychotique (PEP) pourrait généralement être précédée par un phénomène d'inflammation périphérique de bas grade (Fraguas et al., 2019). Récemment, une étude a montré qu'un tel phénomène inflammatoire chez des patients présentant un PEP serait d'ores et déjà associé à une altération du fonctionnement cognitif (Baek et al., 2022). Ces résultats suggèrent que l'inflammation périphérique de bas grade aurait des effets délétères sur la cognition avant même l'installation complète de la pathologie.

### 5.3. Inflammation et altérations cognitives : quels mécanismes neurobiologiques ?

Différents mécanismes explicatifs ont été proposés pour expliquer l'impact de l'inflammation sur les fonctions cognitives (Figure 2).

Notamment, 1. il a été proposé qu'un état inflammatoire chronique entraînerait une suractivation microgliale, qui conduirait à une augmentation du stress oxydatif et à une réduction des facteurs neurotrophiques (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), à l'origine d'une apoptose neuronale et d'un élagage synaptique inapproprié dans les circuits neuronaux impliqués dans les fonctions cognitives (Fourrier et al., 2019; Rosenblat et al., 2015; Rosenblat & McIntyre, 2016).



**Figure 2.** Le rôle de la neuroinflammation dans la dysrégulation des processus neurobiologiques sous-jacents à la cognition (Figure adaptée de [Fourrier et al., 2019](#)).  
 Légende. BDNF, Brained-derived neurotrophic factors ; IDO, Indoléamine 2,3-dioxygénase ; 5-HT, 5-hydroxytryptamine (sérotonine), axe HPA, axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.

2. Il a également été montré qu'une augmentation des cytokines pro-inflammatoires dans l'organisme (notamment TNF- $\alpha$ , IL-2 et IL-6) s'accompagne d'une intensification de l'activité de différentes enzymes, en particulier l'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO). Cette augmentation enzymatique donnerait lieu à une dégradation accrue du tryptophane (un acide aminé précurseur de la sérotonine) qui entrainerait à son tour une réduction des niveaux de production de sérotonine (5-HT), un neurotransmetteur essentiel impliqué dans le fonctionnement de la cognition et de l'humeur ([Allison & Ditor, 2014](#); [Rosenblat & McIntyre, 2016](#)).

3. Enfin, l'augmentation des cytokines pourrait induire des modifications de l'activité de l'axe HPA en augmentant les niveaux de cortisol à l'origine d'une hypercortisolémie chronique. L'augmentation chronique des niveaux de cortisol pourrait conduire à une neurotoxicité ainsi qu'à un déficit de la neuro-plasticité, altérant ainsi les fonctions cognitives ([Fourrier et al., 2019](#); [Rosenblat et al., 2015](#)).

## Conclusion

Dans cette section, nous avons vu que des molécules du système immunitaire impliquées dans les processus inflammatoires, notamment les cytokines, pourraient exercer un effet

délétère sur le tissu et le fonctionnement cérébral. En particulier, l'inflammation, lorsqu'elle devient chronique, entraînerait des modifications affectant différents systèmes de neurotransmission, les mécanismes de neuroplasticité et l'axe HPA, ce qui aurait pour conséquence d'induire des altérations comportementales. Les travaux disponibles soutiennent l'existence d'un lien étroit non seulement entre inflammation et symptômes psychiatriques, mais également entre inflammation et fonctions cognitives. Ces associations ne semblent pas être spécifiques d'un type de pathologie puisqu'elles sont observées dans diverses populations cliniques, y compris chez les individus exempts de toute pathologie.



**SECTION 2**  
**APPROCHE EN RESEAU**



## Chapitre 3

# Approche en réseau - qu'est-ce qu'un réseau ?

*« Network analysis helps us read between the lines, because we can look at the interrelationships between all of the variables at the same time »<sup>7</sup>*  
(Grunden & Phillips, 2024)

Comme nous venons de le voir dans la partie précédente, un grand nombre de facteurs, qu'ils relèvent du domaine de la biologie (notamment les processus inflammatoires) ou de la psychologie (personnalité ou psychopathologie), peuvent exercer un impact sur le fonctionnement cognitif et fonctionnel.

Bien que des travaux antérieurs aient examiné les interactions au sein de chacun de ces facteurs (souvent via des analyses de corrélations, des régressions linéaires, ou encore à partir de variables latentes), l'influence mutuelle complexe et le renforcement potentiel entre eux s'avèrent difficiles à explorer. En effet, les approches conventionnelles d'évaluation en psychologie ont souvent du mal à capturer cette complexité, car elles ne permettent pas d'identifier les interactions spécifiques entre ces facteurs qui peuvent s'influencer mutuellement (Fried & Nesse, 2015). Afin d'appréhender les différentes interrelations entre performances cognitives et ces différents facteurs, un changement de paradigme est nécessaire<sup>8</sup>. Une méthode susceptible de répondre à cette exigence pourrait être l'approche par réseau, approche qui a suscité un intérêt croissant dans la recherche psychiatrique ces dernières années.

Dans un premier temps, il convient d'introduire brièvement le concept de système complexe. Puis, dans un deuxième temps, nous nous pencherons sur l'outil d'analyse de réseaux. Cette partie sera dédiée aux aspects méthodologiques et interprétatifs.

## 1. Systèmes complexes et approche par réseau

### 1.1. Systèmes complexes

Le monde au sein duquel nous évoluons est constitué d'une multitude de systèmes complexes. Ces systèmes complexes sont des ensembles d'éléments qui interagissent les uns

---

<sup>7</sup> L'analyse de réseau nous aide à lire entre les lignes, car nous pouvons examiner les interrelations entre toutes les variables en même temps.

<sup>8</sup> Selon Thomas Kuhn, un changement de paradigme implique une révision fondamentale des théories et des méthodes acceptées dans une discipline scientifique. Dans *The Structure of Scientific Revolutions* (1962), Kuhn explique que les paradigmes déterminent les questions qui peuvent être posées, les méthodes d'analyse, et même l'interprétation des résultats.

avec les autres, générant un comportement collectif qu'il est difficile de déduire à partir d'une connaissance des composants individuels du système. En d'autres termes, les interactions entre les éléments donnent lieu à des phénomènes globaux qui ne peuvent être réduits à la somme de leurs parties : c'est ce qu'on nomme le phénomène d'émergence (Barabási, 2012).

En plus de ce phénomène, plusieurs autres propriétés caractérisent les systèmes complexes (voir Barton, 1994; Ladyman, Lambert, & Wiesner, 2013). En effet, un système peut adopter différents états « stables » en fonction des interactions des éléments qui le composent. Un changement, même minime, d'un de ces éléments peut entraîner une modification importante du fonctionnement global du système (ce qui illustre les phénomènes de non-linéarité et de théorie du chaos). Les éléments au sein du système vont interagir de manière différente les uns avec les autres (via des mécanismes de feedbacks et d'auto-organisation). Cette interaction est d'autant plus importante que la connectivité entre les éléments est élevée.

Des exemples concrets, hors du champ de la psychologie, permettent une illustration concrète de ces différents concepts. Notamment, les lacs de Scheffer (Scheffer et al., 2009) sont souvent cités pour expliquer le concept de stabilité des systèmes complexes. Selon cet exemple, l'état stable des lacs (i.e., clair ou trouble) résulte d'interactions complexes entre divers éléments, qui influencent leur état global.

Prenons ici l'exemple d'un écosystème forestier pour illustrer ces différentes propriétés : un écosystème forestier est composé d'arbres, de plantes, de champignons, d'animaux, de micro-organismes, mais également de facteurs environnementaux, tels que la lumière du soleil, la température, l'humidité, etc. Chacun de ces éléments entre en interaction les uns avec les autres de manière complexe. Ces interactions dynamiques entre chaque élément de l'écosystème vont alors contribuer à son fonctionnement global à travers un état stable. Au contraire, lorsqu'un élément de ce système évolue, l'ensemble du système est impacté, ce qui peut engendrer un changement d'état. Par exemple, une augmentation de la température peut avoir un impact sur le niveau d'humidité, qui affectera à son tour la croissance des plantes. Cette modification dans la disponibilité des ressources végétales peut alors inciter les animaux à se déplacer vers d'autres zones en quête de nourriture, entraînant ainsi des changements dans la structure et la dynamique de l'écosystème, affectant sa viabilité sur le long terme.

Ainsi, l'état alternatif de cet écosystème forestier ne devrait pas être conceptualisé comme un trouble expliquant l'état de chacun de composants du système. Au contraire, cet état fait référence à un état global émergent qui résulte d'interactions entre ces différents éléments révélant ainsi la profondeur de sa complexité et de sa dynamique.

Les systèmes peuvent donc être naturels, tels que les écosystèmes, le climat, les épidémies, ou encore le cerveau humain, mais également artificiels, tels que les transports ferroviaires, l'économie, internet, etc. Les phénomènes de psychologie peuvent être considérés comme faisant partie de la catégorie des systèmes complexes dits naturels.

L'approche par réseau constitue l'une des approches permettant d'appréhender la complexité de ces systèmes et autorisant leur étude (Barabási, 2012).

## 1.2. Approche par réseau

Selon Barabási (2016), chaque système complexe est sous-tendu par un réseau complexe dont l'identification permet de capturer les interactions entre les composants du système. Analyser ces réseaux permet donc d'étudier la complexité des interactions dans ces systèmes complexes et de mieux comprendre leur structure, leur dynamique et leurs propriétés émergentes. Certains des outils et techniques issues de cette discipline sont présentés plus bas.

Un réseau représente typiquement une structure d'éléments interconnectés. Les éléments sont généralement représentés par des *nodes* (« noeuds » en français), alors que leurs relations sont représentées par des *edges* (« arrêtes » en français). Selon les domaines étudiés, les *nodes* et les *edges* peuvent avoir des significations différentes. Par exemple, dans l'analyse des systèmes de transport ferroviaire, un réseau peut désigner un ensemble de gares qui sont reliées entre elles par des voies ferrées. En sciences sociales, les *nodes* peuvent représenter des individus, tandis que les *edges* qui les relient peuvent symboliser les liens sociaux (tels que les contacts ou les amitiés). Dans ces domaines spécifiques, les *nodes* représentent des entités fixes (gares ou individus) et les relations sont observables (rails ou contacts entre individus).

Selon Borsboom et al. (2022), il est important de faire la distinction entre différents aspects conceptuels gravitant autour des réseaux pouvant porter à confusion : l'approche par réseau, les théories des réseaux, les modèles de réseaux.

- 1. L'approche par réseau implique simplement de conceptualiser de façon très large un domaine à travers le prisme d'un réseau.
- 2. Les modèles de réseaux, quant à eux, sont des outils statistiques (i.e., des structures statistiques qui caractérisent une distribution de probabilité multivariée). Ces modèles seront présentés dans cette section<sup>9</sup>.
- 3. Les théories des réseaux, contrairement à l'approche par réseau, nécessitent de spécifier précisément un ensemble de composants et d'interactions entre les composants. L'objectif est que le réseau qui en résulte puisse expliquer un phénomène d'intérêt. Par exemple, la théorie des réseaux en psychopathologie permettrait d'expliquer qu'un phénomène comme la dépression ne soit pas induit par une seule variable latente, mais soit plutôt le résultat d'interactions entre différents symptômes (ces aspects seront présentés plus précisément dans le **Chapitre 5. Approche en réseau en psychologie**).

## 1.3. Approche par réseau en psychologie

Récemment, l'approche par réseau a également été appliquée dans différents domaines de la psychologie, notamment la personnalité (Costantini et al., 2015), la cognition (Kenett

---

<sup>9</sup> Bien qu'il y ait une relation étroite entre la théorie des réseaux et les modèles de réseaux, la relation n'est pas directe. En effet, des modèles statistiques différents peuvent être utilisés pour soutenir une théorie de réseaux donnée, et une théorie de réseaux peut être construite sans recourir à des modèles statistiques (pour aller plus loin dans l'interface modèle-théorie voir Haslbeck et al., 2022).

& Faust, 2019), et plus particulièrement dans le domaine de la psychologie clinique et de la psychiatrie (Borsboom & Cramer, 2013). Dans le contexte de la psychopathologie, les réseaux sont appelés réseaux psychométriques et les *nodes* sont généralement des symptômes d'un trouble mental tandis que les *edges* représentent les relations statistiques entre ces symptômes. Par exemple, dans une analyse de réseau de la dépression, les *nodes* peuvent inclure des symptômes tels que la tristesse, la perte d'intérêt et la fatigue, tandis que les *edges* peuvent représenter la force des relations entre ces symptômes. Une des différences fondamentales entre les types de réseaux précédemment cités et les réseaux psychométriques réside dans le fait que les variables sont généralement des entités abstraites, et non pas des objets concrets/ individus. De plus, les associations sont des relations statistiques estimées, et non des relations observées (Borsboom et al., 2021).

Ces réseaux offrent la possibilité de représenter visuellement les interactions complexes entre les différents composants et permettent ainsi de mieux comprendre leurs relations et leurs influences. Dans le cas particulier de la psychologie, de nombreuses applications peuvent être dérivées de l'analyse de ces réseaux, telles que l'identification de symptômes ou facteurs de risque d'une pathologie (pouvant exercer une influence importante sur l'ensemble du réseau) susceptibles de constituer une cible thérapeutique<sup>10</sup>.

Avant de présenter les nombreuses possibilités de cette approche dans le domaine de la psychologie, plusieurs de ses aspects fondamentaux sont exposés ci-dessous. Dans un premier temps, différentes caractéristiques des réseaux seront décrites ainsi que les différents modèles statistiques applicables selon les caractéristiques des données utilisées. Dans un second temps, seront discutés les aspects méthodologiques et les interprétations susceptibles d'être inférées.

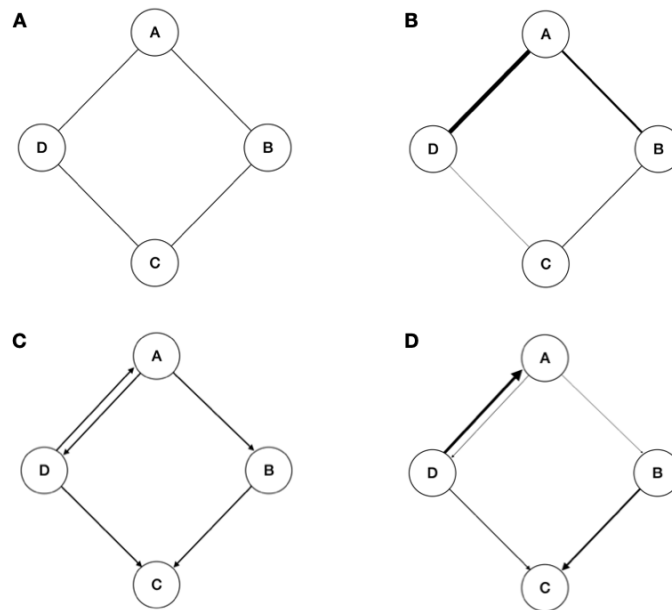
## 2. Caractéristiques des réseaux : direction et pondération

L'une des distinctions les plus fondamentales entre les différents types de réseaux est d'être dirigés ou non dirigés (**Figure 3**). Dans un réseau non dirigé (également appelé champs aléatoires de Markov par paires ou « Pairwise Markov Random Fields » [PMRF]), les *edges* représentent des liens bidirectionnels entre les *nodes* (corrélations ou corrélations partielles) (**Figure 3A et B**). En revanche, dans un réseau dirigé (**Figure 3C et D**), les *edges* pointent d'un *node* à un autre (le *node* X → vers le *node* Y).

Une autre caractéristique importante des réseaux est leur caractère non pondéré ou pondéré. Dans un réseau non pondéré, les *edges* sont binaires et indiquent simplement la présence ou l'absence d'une connexion entre les *nodes* (**Figure 3A et C**). Dans un réseau pondéré, chaque *edge* a une force ou un poids spécifique qui reflète l'intensité ou l'importance de la connexion entre les *nodes* (**Figure 3B et D**). Dans ce travail de thèse, nous utiliserons spécifiquement les réseaux pondérés non dirigés (ou PMRF, **Figure 3B**).

---

<sup>10</sup> La propension à agir sur un *node* central pour réduire les manifestations psychologiques reste toutefois sujet à débat (Bringmann et al., 2019).



**Figure 3.** Caractéristiques des réseaux.

*A) non dirigé et non pondéré, B) non dirigé et pondéré (PRMF) C) dirigé et non pondéré D) dirigé et pondéré.*

### 3. Caractéristiques des données et modèles statistiques

En fonction des caractéristiques des données, différentes mesures d'associations conditionnelles (et donc de méthodes statistiques) doivent être utilisées dans les PMRF (Borsboom et al., 2021).

Pour les données continues, les modèles graphiques gaussiens (ou les réseaux de corrélations partielles) doivent généralement être utilisés pour évaluer les associations conditionnelles. Dans ce cas, les associations dans le réseau sont représentées par des corrélations partielles (Epskamp et al., 2018).

Pour les données binaires, le modèle d'Ising<sup>11</sup> peut être utilisé dans lequel les *edges* du réseau sont paramétrés sous forme de relations log-linéaires (Haslbeck et al., 2021).

Lorsque le modèle inclut des données de nature catégorielle et des données de nature continue, il est possible d'utiliser les modèles de graphique mixtes qui combinent le modèle graphique gaussien et le modèle d'Ising. Dans ce cas, les *edges* représentent des coefficients de régression à partir de modèles de régression linéaire généralisée (Haslbeck & Waldorp, 2020).

### 4. Estimation d'un réseau

Plusieurs approches sont disponibles afin de déterminer quels *edges* doivent être inclus ou exclus dans une structure de réseau. Il est possible d'utiliser des procédures de tests

<sup>11</sup> Le modèle Ising a initialement été introduit en physique afin d'étudier le comportement magnétique des matériaux (ferromagnétisme, transition de phase), il est toutefois devenu populaire en sciences psychologiques.

d'hypothèse nulle et d'évaluer la signification statistique de manière individuelle pour chaque *edge* (en utilisant des tests d'ajustement statiques pour la gestion de tests multiples), mais il existe également des approches basées sur la « sélection de modèle ».

Parmi les différentes approches existantes (*Thresholding, Pruning, model search*), les procédures d'estimation régularisée sont les plus communément utilisées en psychologie<sup>12</sup>. C'est ce type d'approche qui sera utilisé dans le contexte de ce travail de thèse et donc décrit dans la partie qui suit.

#### 4.1. Méthode de régularisation

Comme nous l'avons précédemment vu, dans les analyses de réseaux, les *edges* représentent les associations qui quantifient les relations statistiques entre les variables. Les procédures d'estimation régularisée permettent d'estimer un modèle qui trouve un équilibre entre parcimonie (simplicité) et ajustement aux données. En d'autres termes, il s'agit de créer un modèle de réseau le plus simple possible tout en restant suffisamment précis pour représenter les données. Ainsi, seuls les *edges* qui améliorent l'ajustement du modèle aux données sont inclus. Cela permet d'éviter d'avoir un modèle complexe avec des *edges* non nécessaires qui pourraient représenter des relations non significatives. L'un des avantages de cette approche est sa capacité à atténuer les problèmes liés aux tests multiples et à la perte de puissance statistique en tirant parti des techniques de régularisation statistique.

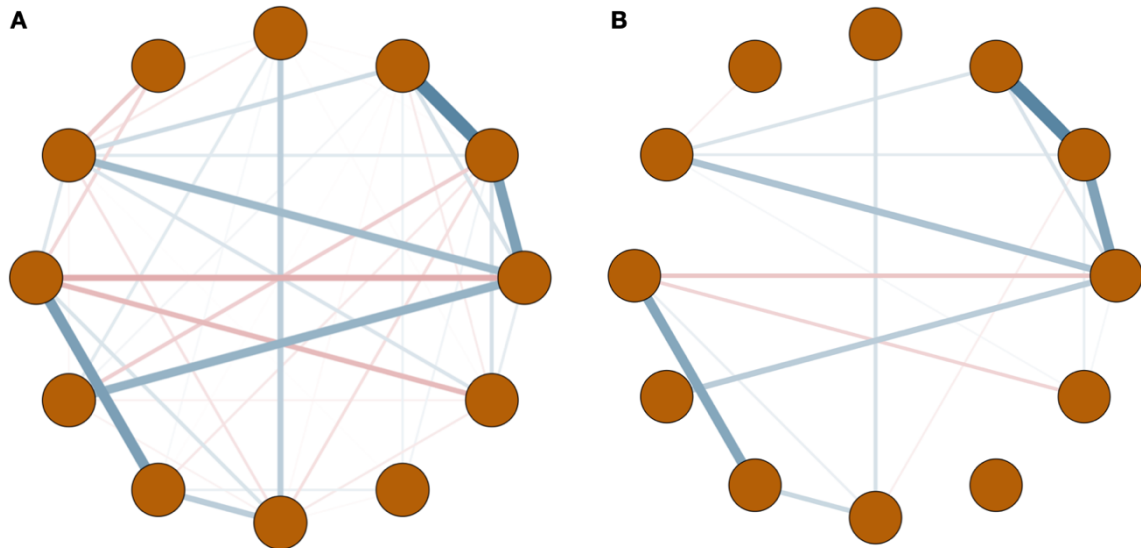
La méthode de régularisation la plus courante pour quantifier les relations statistiques dans les réseaux psychométriques est l'opérateur de réduction et de sélection des moindres valeurs absolues (« *least absolute shrinkage and selection operator* »), LASSO (McNeish, 2015; Tibshirani, 1996). Cette technique de régularisation permet d'attribuer des pénalités aux corrélations partielles entre les variables afin que les faibles corrélations se réduisent automatiquement à zéro et soient exclues du modèle.

Le degré de pénalisation doit être choisi lors de l'estimation du modèle, généralement à l'aide d'un *tuning parameter* (« *paramètre de régularisation* » en français)  $\lambda$ . Une valeur de 0 indique l'absence de pénalisation (le modèle saturé est estimé par le maximum de vraisemblance), tandis qu'une valeur plus élevée indique une pénalisation plus forte (davantage de poids d'arêtes sont fixés à zéro) (Epskamp et al., 2018). Cette méthode est très conservatrice dans l'estimation de la corrélation partielle : elle permet de réduire tous les *edges* et élimine ceux qui ne sont pas significatifs, ce qui donne des structures de réseaux plus clairsemées (Epskamp et al., 2018).

Plutôt que d'estimer un seul réseau, Le LASSO permet d'estimer une collection de modèles de réseaux, allant d'un réseau complètement connecté à un réseau complètement déconnecté. La sélection du réseau optimal parmi cette collection repose sur un critère d'information minimisé afin d'optimiser l'ajustement du modèle aux données. Le Critère d'Information Bayésien Étendu (EBIC ; Chen & Chen, 2008) s'est avéré particulièrement efficace pour identifier la structure réelle du réseau. L'EBIC inclut un *hypertuning*

<sup>12</sup> Il est toutefois important de souligner que certains auteurs ont avancé qu'il était préférable d'utiliser des modèles non régularisés (i.e., modèles estimés sans procédure de régularisation) pour les données psychologiques (voir Epskamp & Isvoranu, 2022; D. R. Williams et al., 2019), notamment lorsque les tailles d'échantillon sont importantes.

*parameter* (« *hyper paramètre de régularisation* » en français), noté  $\gamma$ , qui contrôle le degré de pénalisation supplémentaire ( $\lambda$ ) appliquée en fonction de la complexité du modèle. Généralement,  $\gamma$  est fixé entre 0 et 0,5 des valeurs plus élevées conduisant à des réseaux estimés plus parsemés (Figure 4; Epskamp et al., 2018).



**Figure 4.** Régularisation des réseaux selon le degré de pénalisation

*A.* L' *hypertuning parameter*  $\gamma$  est fixé à 0, ce qui résulte en un réseau peu pénalisé, avec un grand nombre d'edges représentant les relations entre les variables. *B.* L' *hypertuning parameter*  $\gamma$  est fixé à 0.5, ce qui produit un réseau plus pénalisé, plus clairsemé avec moins d'edges, excluant les relations faibles ou non significatives (i.e., une spécificité accrue, mais une sensibilité réduite).

En aparté, le fait que le LASSO conserve un *edge* peut indiquer une preuve en faveur de la présence de cet *edge*. Cependant, le fait qu'il ne conserve pas un *edge* ne signifie pas nécessairement que cet *edge* est absent, car il pourrait simplement ne pas être estimé en raison d'un manque de puissance. Autrement dit, cette méthode permet d'obtenir des preuves en faveur de la présence d'un *edge*, mais ne permet aucune certitude en faveur de l'absence d'un *edge* (i.e., *preuve de l'absence*; Marsman et al., 2022). D'autres méthodes statistiques, notamment dans un cadre bayésien, permettent d'adresser cette limite. Celle-ci sa discutée dans une partie spécifique (Chapitre 4).

## 4.2. Évaluation de la précision et de la stabilité des paramètres du réseau

Dans un second temps, une fois le réseau estimé à l'aide de la régularisation, la précision du poids des *edges* est estimée en utilisant des méthodes de *bootstrapping*, qui indiquent des intervalles de confiance dans lesquels la vraie valeur du paramètre se situe 95% du temps. Les méthodes de *bootstrap* consistent à re-échantillonner les données à plusieurs reprises afin de créer une distribution d'échantillonnage d'un paramètre estimé. Un « intervalle de confiance de *bootstrap* » est ensuite créé à partir de cette distribution et permet d'estimer la

précision de l'estimation du paramètre et de fournir des informations sur sa variabilité. Cela permet d'évaluer la fiabilité et la stabilité de l'estimation associée au paramètre estimé (Epskamp et al., 2018).

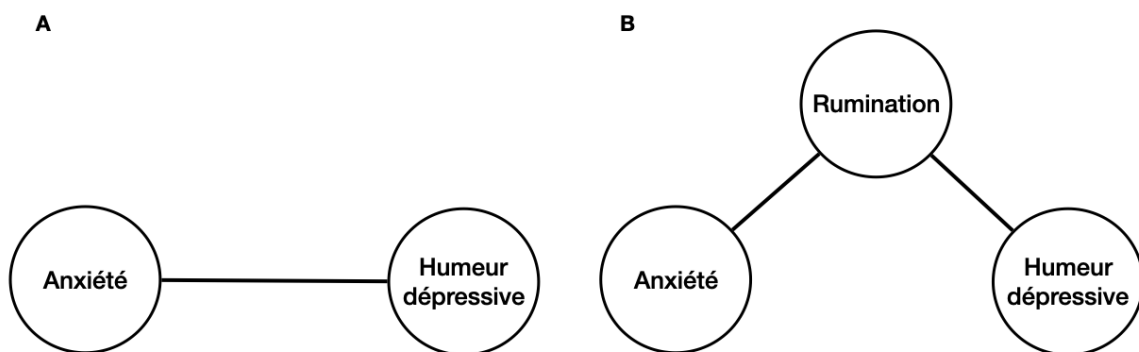
Il est toutefois important de noter que cette méthode d'évaluation de la stabilité via les méthodes de *bootstrapping* est critiquée par certains auteurs (Huth et al., 2023; D. R. Williams et al., 2021), car elle ne permettrait pas de mesurer de manière fiable la stabilité des paramètres. Cette limite sera discutée dans le **Chapitre 4**.

## 5. Différents cadres d'interprétation possibles pour les PMRF

Selon Epskamp et al. (2018), il existe plusieurs manières d'interpréter les réseaux PMRF. Ces différentes approches ne sont pas nécessairement compatibles les unes avec les autres. La plupart de ces approches sont exposées ci-dessous.

### 5.1. Type de relations : (in)dépendances conditionnelles

Un modèle PMRF peut être défini comme un modèle de réseau dans lequel les *nodes* représentent les variables et les *edges* représentent la force d'une association conditionnelle entre deux variables, après avoir contrôlé pour l'ensemble des autres variables dans le réseau. En d'autres termes, deux *nodes* sont connectés seulement s'il existe une covariance entre eux, d'une manière qui ne peut être expliquée par aucun autre *node* du réseau. Ainsi, lorsque deux *nodes* sont reliés par un *edge*, on parle de dépendance conditionnelle. À l'inverse, on parle d'indépendance conditionnelle, lorsqu'il n'est pas observé d'*edge* entre deux *nodes* après avoir contrôlé pour l'ensemble des autres variables dans le réseau. Un réseau permet ainsi de révéler la structure d'(in)dépendance conditionnelle des variables étudiées.



**Figure 5.** Exemple d'(in)dépendances conditionnelles

*Légende. A. Relation entre « Anxiété » et « Humeur dépressive ». B. Absence de relation entre « Anxiété » et « Humeur dépressive » après contrôle de la variable « Rumination »*

La **Figure 5** illustre un exemple fictif de ces (in)dépendances conditionnelles. Elle montre une relation entre les variables « Anxiété » et « Humeur dépressive » (**Figure 5A**). Néanmoins, lorsqu'une variable supplémentaire (la variable « Rumination ») est contrôlée, les variables « Anxiété » et « Humeur dépressive » ne sont plus reliées (**Figure 5B**). En

d'autres termes, les variables "Anxiété" et « Humeur dépressive" apparaissent comme étant *conditionnellement indépendantes* compte tenu de la variable "Rumination".

Par ailleurs, la **Figure 5B** montre aussi une relation entre les variables "Anxiété" et "Rumination", ainsi qu'entre les variables "Rumination" et "Humeur dépressive". La variable "Anxiété" apparaît comme *conditionnellement dépendante* de la variable "Rumination" et la variable "Rumination" comme *conditionnellement dépendante* de celle "Humeur dépressive". Ces (in)dépendances conditionnelles pourraient être remises en question par l'ajout d'autres variables dans le modèle.

## 5.2. Indicateurs de voie causale potentielle

Selon Borsboom et al. (2021), une seconde façon d'interpréter les réseaux PMRF consiste à étudier leur structure d'indépendance conditionnelle afin d'émettre des hypothèses sur les relations causales au sein du système.

Ainsi dans notre exemple précédent, plusieurs hypothèses pourraient être émises afin d'identifier la structure causale du réseau.

Reprenons notre exemple afin d'illustrer ces différentes hypothèses<sup>13</sup>.

- 1) Dans l'hypothèse de la cause commune, la variable « Rumination » serait à la fois la cause de l'anxiété et de l'humeur dépressive.
- 2) Dans l'hypothèse de la réaction en chaîne, ce serait la variable « Anxiété » qui serait la cause de la « Rumination » qui causerait ensuite la variable « Humeur dépressive ».
- 3) Dans l'hypothèse de l'effet conjoint (*collider* en anglais), la « Rumination » serait causée par l'effet conjoint des variables « Anxiété » et de « Humeur dépressive ».

Bien que les PMRF ne permettent pas d'inférer un effet causal de manière concluante, ils demeurent des outils extrêmement puissants pour évoquer la présence d'un tel effet (Borsboom et al., 2021). En analysant les différents schémas d'indépendances conditionnelles à la lumière des connaissances préalables, il devient possible de formuler des hypothèses en vue de développer un modèle causal.

## 5.3. Modèle prédictif

Une troisième manière d'interpréter les réseaux PMRF consiste à identifier des modèles prédictifs. En effet, contrairement aux analyses statistiques conventionnelles, les analyses de réseaux ne font pas la distinction entre variables dépendantes et indépendantes. Ainsi, le PRMF peut constituer un outil puissant pour visualiser les résultats de nombreuses analyses de régression exploratoires distinctes. Il permet non seulement de déterminer quelles variables seraient vraisemblablement des prédictifs significatifs, mais aussi de comprendre

---

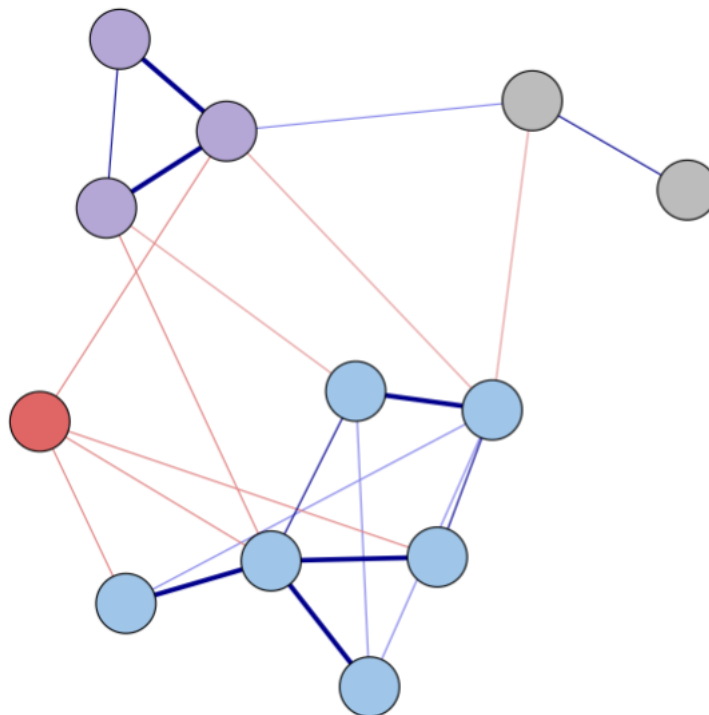
<sup>13</sup> Contrairement à un autre type de réseau connu sous le nom de Graphique Acyclique Dirigé (ou « DAG »), les dépendances au sein d'un PMRF n'indiquent pas nécessairement une relation directe ou causale.

comment ces prédicteurs se prédisent mutuellement, permettant de cartographier la multicolinéarité des données (Epskamp et al., 2018).

Il existe donc différentes manières d'interpréter un même réseau, en fonction des questions de recherche et du cadre théorique adopté.

## 6. Description de la structure d'un réseau

Les réseaux PMRF se donnent à lire graphiquement et peuvent être interprétés sur cette base. Pour la lecture des représentations graphiques des réseaux, il est à noter que les associations partielles négatives sont généralement représentées par des lignes rouges, tandis que les associations partielles positives sont représentées par des lignes vertes ou bleues. L'épaisseur des lignes symbolise habituellement à la force de l'association, les lignes plus larges indiquant une relation plus forte (Figure 6).



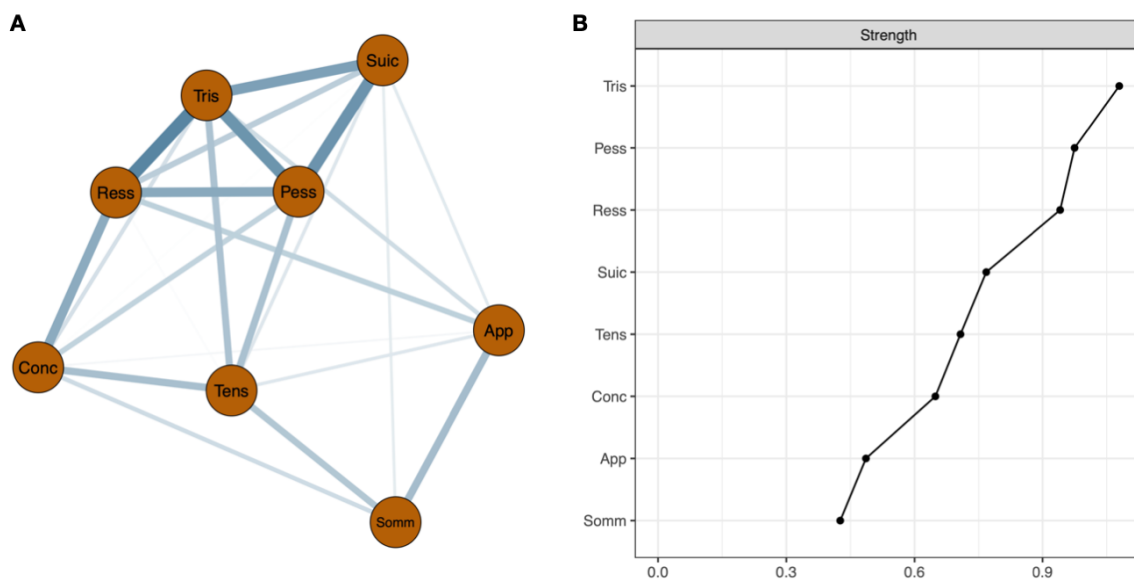
**Figure 6.** Structure de réseau

*Les edges bleus indiquent des corrélations partielles positives, tandis que les edges rouges indiquent des corrélations partielles négatives. L'épaisseur de l'edge indique la force de la relation.*

Après qu'un réseau ait été estimé, diverses mesures peuvent être utilisées pour décrire la structure de celui-ci. Deux propriétés principales ont ainsi été décrites : les propriétés "locales" (ou microscopiques) et "globales" (ou macroscopiques) (Kenett & Faust, 2019). Ces propriétés fournissent respectivement des détails spécifiques ou une vue d'ensemble sur la structure du réseau.

## 6.1. Propriétés locales : exemple de la centralité

Les propriétés locales se concentrent sur la description du comportement de *nodes* ou d'*edges* spécifiques au sein du réseau. Parmi celles-ci, la mesure de centralité est utilisée pour connaître la position et le rôle spécifique d'un *node* en particulier. Plusieurs mesures de centralité ont été décrites dans la littérature sur les réseaux psychologiques (Jones et al., 2021; McNally, 2016), mais certaines sont plus couramment utilisées dans le domaine de la psychopathologie. Par exemple, une mesure de « force » peut être utilisée pour identifier le ou les *nodes* les plus importants dans un réseau (Figure 7). La centralité de cet indice est égale à la somme du poids des *edges* connectées à ce *node*. Les *nodes* présentant un indice de centralité élevée sont généralement situés au centre du réseau tandis que ceux présentant un indice plus faible sont souvent situés en périphérie<sup>14</sup>.



**Figure 7.** Indice de centralité de force.

*A. Structure du réseau. B. Estimation de centralité de force. Dans cet exemple fictif, la tristesse, les pensées pessimistes ainsi que l'incapacité à ressentir sont les nodes qui apparaissent comme étant les plus centraux dans le réseau, selon leur force. En revanche les nodes concernant la réduction du sommeil et de l'appétit apparaissent comme étant moins centraux. Légende. Tris, Tristesse rapportée ; Tens, Tension intérieure ; Somm, Réduction du sommeil ; App, Réduction de l'appétit ; Conc, Concentration ; Ress, Incapacité à ressentir, Pess, Pensées pessimistes ; Suic, Idées suicidaires.*

## 6.2. Propriétés globales : exemple de la connectivité

Les propriétés globales décrivent le comportement du réseau dans son ensemble. Par exemple, le terme de connectivité est utilisé pour décrire la densité ou la rareté des connexions au sein d'un réseau. Un réseau à forte connectivité (i.e., à forte densité) comporte de nombreuses connexions entre les *nodes*, tandis qu'un réseau à faible connectivité (i.e., à

<sup>14</sup> Dans le contexte de la psychopathologie, le postulat que les symptômes centraux jouent un rôle critique dans la progression ou le maintien d'un trouble est appelée hypothèse de centralité (Borsboom & Cramer, 2013).

faible densité) comporte relativement peu de connexions. Lorsqu'un réseau est plus interconnecté, la transmission et la diffusion de l'activation ou de l'information dans le réseau se font plus rapidement<sup>15</sup>.

Des exemples concrets de ces propriétés locales et globales des réseaux feront l'objet d'une présentation spécifique dans le cadre de la psychologie.

## 7. Conclusion et limites des analyses de réseaux

Cette introduction aux analyses de réseaux a permis d'énoncer les concepts statistiques fondamentaux de cette approche. Nous avons notamment défini les systèmes complexes et démontré que les analyses de réseaux sont des outils particulièrement pertinents pour appréhender de tels systèmes. Nous avons également présenté les avantages de cet outil, incluant les méthodes d'estimation des réseaux ainsi que les interprétations possibles.

Toutefois, en dépit de ses nombreux avantages, cette nouvelle approche en psychologie présente plusieurs limites. En particulier, la stabilité de ces modèles (i.e., avec quelle précision les paramètres sont estimés) est remise en question, et pourrait participer selon certains auteurs à une faible réplicabilité des études (Forbes et al., 2017; Fried & Cramer, 2017). Selon Huth et al. (2023), le potentiel manque de robustesse des réseaux constitue une priorité majeure à adresser dans ce domaine. Il est en effet essentiel que les chercheurs puissent tirer des déductions précises, fiables et reproductibles à partir des réseaux qu'ils estiment.

Dans le chapitre suivant, nous présenterons une approche statistique innovante appliquée aux analyses en réseau qui pourrait permettre de dépasser ces limites.

---

<sup>15</sup> Par exemple, dans le contexte de la psychopathologie, il a été suggéré que le degré de connectivité du réseau était associé à la gravité d'un trouble, une connectivité plus élevée pouvant faciliter l'activation et l'influence des symptômes (Borsboom, 2017). Le postulat selon lequel les réseaux de symptômes présentant une plus grande connectivité sont davantage susceptibles d'être sévères sur le plan pathologique ou de présenter un risque de psychopathologie est connue sous le nom d'hypothèse de la connectivité (Borsboom & Cramer, 2013). Les preuves empiriques de l'hypothèse de connectivité sont mitigées (Robinaugh et al., 2020).

# Chapitre 4

## Analyses bayésiennes de réseaux

L'approche statistique traditionnelle appliquée aux analyses de réseaux psychométriques (et décrite dans le **Chapitre 3**) comporte certaines limites que la méthodologie bayésienne pourrait permettre de dépasser. Dans le cadre de cette approche statistique innovante, on parle alors d'approche bayésienne des réseaux (psychométriques)<sup>16</sup>. Avant de décrire l'analyse bayésienne des réseaux, quelques-uns de ses principes fondamentaux seront rappelés : nous détaillerons les principes généraux de l'approche bayésienne, et nous nous attarderons plus spécifiquement sur les comparaisons d'hypothèses et sur l'utilisation des *priors*.

### 1. Rappel de la philosophie bayésienne

En psychologie, les analyses statistiques reposent majoritairement sur des méthodes fréquentistes (Van Zyl, 2018). Toutefois, le cadre bayésien offre une approche alternative à ces méthodes, car il permet la description probabiliste des paramètres et des hypothèses. La méthode bayésienne se distingue principalement par sa capacité à gérer l'incertitude de manière flexible. Cette approche consiste à estimer nos croyances ou connaissances antérieures (exprimées sous forme d'une distribution à priori ou « *prior* »<sup>17</sup>) pour les combiner avec de nouvelles observations (exprimées sous la forme de vraisemblance<sup>18</sup>) à l'aide du théorème de Bayes (**Box 3**).

Le théorème de Bayes est couramment utilisé pour estimer la probabilité d'une hypothèse particulière. Mais il peut également être pertinent pour un chercheur de comparer deux hypothèses concurrentes et de déterminer laquelle a la probabilité la plus élevée, ce qui est rendu possible grâce à l'utilisation du facteur de Bayes.

---

<sup>16</sup> Pour éviter toute confusion terminologique, il est important de distinguer cette approche des « réseaux bayésiens », lesquels représentent une forme des réseaux spécifiques (i.e., les relations causales sous la forme de graphes acycliques dirigés, DAG; Briganti et al., 2023).

<sup>17</sup> La distribution a priori représente les croyances ou connaissances des chercheurs concernant les paramètres d'un modèle statistique avant d'avoir vu les données. Elles sont exprimées sous forme de distributions de probabilité.

<sup>18</sup> La vraisemblance correspond à la distribution de probabilité conditionnelle des paramètres de données spécifiées.

**Box 3. Le théorème de Bayes**

Le théorème de Bayes est un outil essentiel dans le calcul des probabilités d'occurrence d'un événement en fonction de la réalisation d'un autre événement. Cet énoncé mathématique permet de calculer une distribution a posteriori, laquelle reflète l'incertitude sur les paramètres étudiés, et permet une mise à jour rigoureuse de la compréhension de ces paramètres étudiés. En d'autres termes, le théorème de Bayes permet de calculer la probabilité d'un événement en prenant en considération à la fois les informations préalablement acquises ainsi que les nouvelles données résultant d'observations récentes.

Le théorème de Bayes prend la forme suivante :

$$P(A|B) = \frac{P(B|A) \times P(A)}{P(B)}$$

Où :

$P(A|B)$  — la probabilité de l'événement A se produisant, étant donné que l'événement B s'est produit

$P(B|A)$  — la probabilité de l'événement B se produisant, étant donné que l'événement A s'est produit

$P(A)$  — la probabilité de l'événement A

$P(B)$  — la probabilité de l'événement B

**1.1. Le facteur de Bayes : test de plusieurs hypothèses**

Comme nous venons de le voir, dans le contexte de l'estimation bayésienne des paramètres, le but de l'inférence est d'obtenir la distribution postérieure. Cependant, cette distribution postérieure seule ne peut pas être utilisée pour effectuer des tests d'hypothèses ou des comparaisons de modèle. Cela nécessite de considérer une hypothèse alternative ( $H_0$ , l'hypothèse nulle, i.e., l'absence d'effet) et de la comparer à notre hypothèse initiale ( $H_1$ , soit la présence de l'effet).

Il est possible de comparer ces hypothèses en utilisant le facteur de Bayes (ou le facteur de mise à jour prédictive) qui se présente sous la formule suivante :

$$BF = \frac{P(\text{données} | H_1)}{P(\text{données} | H_0)}$$

Ce facteur de Bayes indique comment nos croyances évoluent à la lumière des données. Il permet de comparer les forces relatives en faveur de deux hypothèses (ou de deux distributions a priori) en fonction des données observées et indique quelle est l'hypothèse la plus probable, compte tenu des données. En d'autres termes, ce facteur permet d'évaluer laquelle des deux hypothèses a mieux prédit les données observées. Cela permettrait de

répondre à la question « combien serais-je prêt à parier que ce résultat se reproduirait ? » (Schmalz et al., 2023).

Le facteur de Bayes attribue une note à chaque modèle en fonction de sa capacité à prédire les données observées. Plus un modèle est capable de prédire précisément les données, plus il obtiendra une note élevée. Selon Jeffreys (1961), un facteur de Bayes  $BF_{10} = 10$  signifie que les données sont dix fois plus susceptibles sous  $H1$  que sous  $H0$ <sup>19</sup>. Autrement dit,  $BF_{10}$  représente le rapport entre la probabilité d'occurrence des données selon  $H1$  et la probabilité d'occurrence des données selon  $H0$ . Si le facteur de Bayes  $BF_{10}$  est égal à 1, les données sont probables de manière égale sous les deux hypothèses. En pratique, la convention considère les facteurs de Bayes entre 1/3 et 3 comme un niveau de preuves faible pour l'un ou l'autre modèle, et les facteurs de Bayes inférieurs à 1/10 ou supérieurs à 10 comme un niveau de preuves fort pour l'un ou l'autre modèle.

L'un des avantages du facteur de Bayes, par rapport au test de significativité issu de la méthode fréquentiste, est la possibilité de quantifier le niveau de preuves en faveur de l'hypothèse nulle, plutôt que de seulement la rejeter.

Le facteur de Bayes permet donc de quantifier le niveau de preuve d'une hypothèse par rapport à une autre. Néanmoins, il est nécessaire qu'il soit associé à la quantification des croyances a priori (*priors*) pour permettre d'estimer un niveau de croyance actualisé, sur la base des données observées. Ce niveau de croyance actualisé correspond aux *posterior odds* (« cotes postérieures »).

## 1.2. Les *posterior odds* (« cotes postérieures »)

Après avoir collecté les données et combiné le facteur de Bayes à ses *priors* (ou croyances antérieures), il est possible de calculer des *posterior odds* (ou cotes postérieures, **Box 4**). Les *posterior odds* font donc références aux probabilités a posteriori, c'est-à-dire aux nouvelles probabilités attribuées aux différentes hypothèses après avoir pris en compte les données. En d'autres termes, cela permettrait de répondre à la question « dans quelle mesure le modèle statistique 1 est plus probable que le modèle statistique 2 ? » (Schmalz et al., 2023).

---

<sup>19</sup> On notera que certains auteurs utilisent une notation de Bayes Factor inverse ( $BF_{01}$ ). Cette notation équivaut à l'énoncé inverse de  $BF_{10}$ , à savoir la comparaison de  $H0$  par rapport à  $H1$ . Autrement dit  $BF_{01} = 10$  signifie que les données sont dix fois plus susceptibles sous  $H0$  que sous  $H1$ .

**Box 4. Les *posterior odds* – formules**

Les côtes postérieures se calculent de la manière suivante :

$$\frac{p(H_1 | \text{données})}{p(H_0 | \text{données})} = \frac{p(H_1)}{p(H_0)} \times \frac{p(\text{données} | H_1)}{p(\text{données} | H_0)}$$

Posterior odds                  Prior odds                  Bayes factor BF<sub>10</sub>

Les *prior odds* (rapports de cotes a priori) du modèle  $p(H_1)/p(H_0)$  indiquent la vraisemblance relative des deux modèles avant d'avoir observé les données. Ces *prior odds* sont multipliés aux Bayes Factor. Après avoir observé les données, la vraisemblance relative est quantifiée par les *posterior odds* (rapports de cotes a posteriori), c'est-à-dire  $p(H_1 | \text{données})/p(H_0 | \text{données})$ .

Ainsi, pour informer notre compréhension du réel, un facteur de Bayes relativement élevé (représentant des preuves relativement solides sur la base des données) pourrait gagner à être considéré à la lumière de ce que l'on savait avant d'observer les données (*priors*). Ainsi les affirmations a priori très improbables (*prior odds*) pourraient toujours rester très improbables (*posterior odds*), même après avoir été corroborées par les données (Bayes factor) (voir **Box 5**). En d'autres termes, « les affirmations extraordinaires nécessitent des preuves extraordinaires »<sup>20</sup>.

En incorporant les connaissances préalables (*priors*) dans le modèle statistique, l'interprétation des résultats pourrait gagner en rigueur. La production de *posterior odds* pourrait permettre d'affiner les connaissances, sur la base d'un cycle incrémental (ces *posterior odds* pouvant eux-mêmes être utilisés comme *priors* d'études ultérieures).

**Box 5. Distinction entre le facteur de Bayes et les *posterior odds*.**

Il est important de bien distinguer le facteur de Bayes des *posterior odds*. Le BF ne mesure pas la probabilité absolue d'une hypothèse, mais plutôt la force de la preuve en faveur de cette hypothèse par rapport à une hypothèse concurrente. En d'autres termes, il quantifie combien les données observées favorisent une hypothèse par rapport à une autre hypothèse alternative, sans fournir une évaluation directe de la probabilité absolue de chaque hypothèse en soi. En revanche, les *posterior odds*, calculés à partir du BF, reflètent la probabilité relative d'une hypothèse après avoir pris en compte les données, en intégrant les probabilités a priori des hypothèses. Il est donc crucial de ne pas confondre le BF, qui est un rapport de vraisemblance, avec les *posterior odds*, qui sont des mesures de probabilité ajustées postérieurement aux données observées.

<sup>20</sup> Citation connue sous le nom de principe de Sagan (Marc Kaufman, *First Contact: Scientific Breakthroughs in the Hunt for Life Beyond Earth*, Reprint, 2012, 124 p).

### 1.3. *Prior odds* : objectivité et subjectivité

Les *posterior odds* dépendent donc à la fois des preuves fournies par les données (facteur de Bayes) et des *priors*. Une critique fréquemment soulevée dans la littérature est que ces *priors*, qui reflètent les convictions des chercheurs, introduisent une part de subjectivité qui pourrait influencer les conclusions tirées des croyances a posteriori (Keysers et al., 2020). En effet, les scientifiques s'accordent généralement sur le niveau de preuve, c'est-à-dire sur la mesure dans laquelle les données devraient influencer leurs croyances. Cependant, entre les scientifiques qui adhèrent à une perspective théorique et ceux qui n'y adhèrent pas, il peut exister des désaccords profonds concernant la quantification accordée au crédit de ces hypothèses a priori (quantification des *prior odds*). En effet, certaines personnes pourraient avoir une forte tendance à anticiper l'hypothèse nulle comme étant vraie, d'autres pourraient avoir une forte croyance en faveur de son rejet.

Pour Keysers et al. (2020) et Lee et Vanpaemel. (2018), la subjectivité dans la quantification des *priors* expliquerait l'utilisation fréquente de *priors* vagues et non informatifs, ainsi que l'emploi du facteur de Bayes (sans considération pour les *prior odds* ni quantification des *posterior odds*). Cependant, certaines méthodes permettent d'atténuer cette subjectivité en intégrant des informations théoriques, logiques ou empiriques (Lee & Vanpaemel, 2018). Ces méthodes seraient donc à privilégier selon ces auteurs. En effet, bien que des *priors* vagues puissent être utilisés en l'absence d'informations pour formaliser les *priors*, leur utilisation en présence d'informations disponibles sur le paramètre peut entraîner une perte d'informations précieuses (Lee & Vanpaemel, 2018; van de Schoot et al., 2021).

Cette partie nous montre que la spécification des *priors* est une tâche délicate, et qu'il convient d'accorder une attention importante quant au choix effectué.

## 2. Analyse de réseaux dans un cadre bayésien

L'approche bayésienne présente plusieurs atouts dans l'estimation des structures de réseaux. Elle permettrait notamment d'adresser certaines des limites mentionnées précédemment. En effet, ces dernières années, les méthodes d'analyses par réseau ont connu des critiques en raison de leur incapacité à quantifier l'incertitude quant à la stabilité des résultats (D. R. Williams, 2021).

Selon Huth et al. (2023), cette quantification du niveau de certitude pourrait concerner plusieurs caractéristiques statistiques du réseau. Parmi celles-ci, 1) l'incertitude des paramètres estimés (le poids des *edges*/ association partielle) ainsi que 2) la configuration des *edges*, qui indiquent si deux variables sont directement connectées (inclusion vs exclusion d'un *edge*). L'approche bayésienne pourrait ainsi permettre de quantifier ces différentes sources d'incertitude.

### 2.1. Estimation des paramètres

Comme nous l'avons décrit précédemment, dans le contexte de la régularisation LASSO, le processus de *bootstrap* permet de re-échantillonner aléatoirement les données pour créer de multiples échantillons de données, puis estimer les paramètres du modèle pour chaque échantillon. Cependant, un biais important se produit puisque le processus de *bootstrap* échantillonne des données avec des coefficients de variables potentiellement réduits à zéro par la régularisation LASSO. Cela signifie que « les intervalles de confiance de *bootstrap* » calculés ne permettent pas de mesurer correctement la stabilité et la variabilité des paramètres.

Par conséquent, Williams (2021) et Huth et al., (2023) ont proposé d'utiliser l'approche bayésienne pour obtenir une mesure de l'incertitude qui se concentre sur les probabilités postérieures, et permet ainsi de fournir des distributions postérieures pour chaque paramètre (i.e., association partielle)<sup>21</sup>. Cette approche permet d'utiliser de nouveaux indices statistiques, à savoir l'intervalle de crédibilité et plus particulièrement l'intervalle de densité postérieure maximale (« *Highest Density Interval* »). L'intervalle de crédibilité est l'équivalent de l'intervalle de confiance fréquentiste à la différence qu'il permet une interprétation probabiliste directe. Par exemple, un intervalle de crédibilité à 95% signifie qu'il y a 95% de probabilité que le paramètre estimé se situe dans cet intervalle (compte tenu des données observées et des informations a priori). Cette approche bayésienne, appliquée à l'estimation des paramètres d'un réseau, permettrait ainsi une évaluation précise de la stabilité et de la variabilité des paramètres.

### 2.2. Estimation de l'incertitude liée à l'absence d'*edge* (preuve de l'absence vs absence de la preuve)

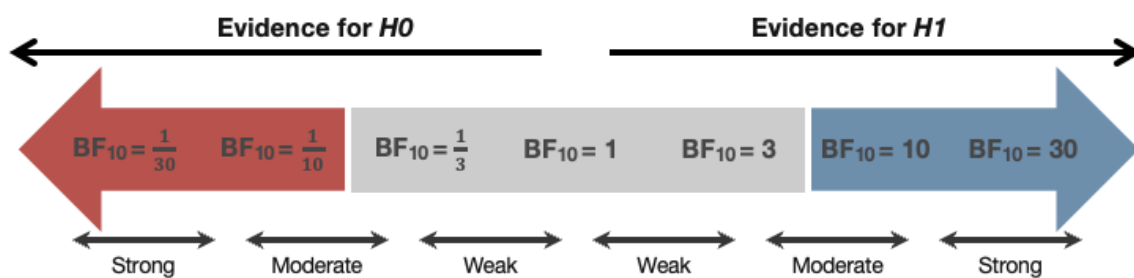
Cette approche bayésienne peut également être appliquée à d'autres propriétés du réseau. Pour rappel, l'un des objectifs centraux de l'analyse de réseau est de déterminer la présence ou l'absence de relations entre les variables. L'approche traditionnelle d'analyse de réseau

<sup>21</sup> De plus, les méthodes traditionnelles d'estimation de réseaux ne permettent pas de calculer les intervalles de confiance pour les indices de centralité (Epskamp et al., 2018), ce que permet en revanche ce cadre bayésien.

permet d'identifier la présence d'un *edge*, mais ne permet pas de quantifier l'incertitude sur l'absence d'un *edge*.

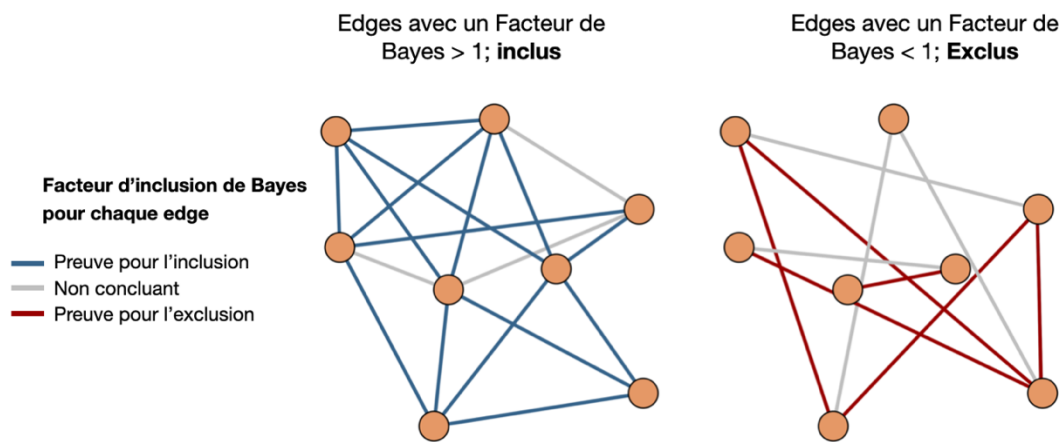
Selon Huth et al. (2023), l'absence d'un *edge* pourrait traduire deux cas de figure différents. Soit les données disponibles pour estimer cet *edge* sont insuffisantes ou trop instables, soit cet *edge* n'existe réellement pas. Toutefois, les *edges* estimés comme absents (ou non retenus dans le modèle après l'estimation du réseau) sont interprétés comme une indépendance conditionnelle (D. R. Williams et al., 2021). Cette limite est inhérente au test classique d'inférence statistique, à savoir que le fait de ne pas pouvoir rejeter l'hypothèse nulle n'implique pas que l'hypothèse nulle soit vraie.

L'approche bayésienne, en utilisant le facteur de Bayes (ou les *posterior odds*), permettrait de distinguer ces deux cas de figure (Huth et al., 2023; Marsman et al., 2022). Dans le contexte des analyses de réseaux, le facteur de Bayes permet une évaluation des niveaux de preuves pour l'inclusion ou l'exclusion de chaque *edge* au sein d'une structure (Figure 8).



**Figure 8.** Schéma de classification pour l'interprétation des facteurs de Bayes (Figure adaptée de Lee & Wagenmakers, 2014).

Dès lors, il est possible de créer un réseau qui représente, non plus les associations partielles, mais les niveaux de preuve en faveur des relations au sein de la structure (Figure 9). Les *edges* sont codés par couleur en fonction de leur facteur de Bayes d'inclusion : les *edges* rouges ( $BF < 10$ ) indiquent des preuves de l'absence de relation, les *edges* gris ( $0.1 < BF < 10$ ) indiquent l'absence de preuve, et les *edges* bleus ( $BF > 10$ ) indiquent des preuves de l'existence d'une relation. Grâce à cette visualisation des preuves, il devient possible de discerner quelles relations statistiques pourraient fonder les conclusions inférentielles (à savoir, les *edges* rouges et bleus) et quels *edges* absents indiquent en réalité une indépendance conditionnelle entre les variables (les *edges* rouges). Les *edges* gris, quant à eux, reflètent des preuves non concluantes, et il est recommandé de s'abstenir de tirer des conclusions inférentielles basées sur ces liens (Huth et al., 2023).



**Figure 9.** Visualisation des preuves d'inclusion et d'exclusion des edges (*edge evidence plot*).

Réseaux illustrant les niveaux de preuve pour l'inclusion ou l'exclusion des edges.

À gauche, graphique de preuve des edges représentant les edges présents (i.e.,  $BF_{10} > 1$ ), où les edges bleus représentent une preuve en faveur de l'inclusion ( $BF_{10} > 10$ ) et les edges gris une absence de preuve ( $1 < BF_{10} < 10$ ). À droite, graphique de preuve des edges représentant les edges absents (i.e.,  $BF_{10} < 1$ ); où les edges rouges représentent une preuve en faveur de l'exclusion ( $BF_{10} < 0.1$ ), et les edges gris une absence de preuve ( $0.1 < BF_{10} < 1$ ).

## Conclusion

Les analyses de réseaux dans un cadre bayésien permettent de mesurer naturellement l'incertitude des structures de réseaux possibles et des paramètres associés et tirent parti de ces estimations d'incertitude pour établir les preuves statistiques de l'inclusion et de l'exclusion des edges (Huth et al., 2023; Marsman et al., 2022). L'évaluation de ces incertitudes et l'évaluation de la confiance que l'on peut avoir dans les résultats de l'analyse de réseaux sont particulièrement importantes notamment lorsque l'on souhaite tirer des conclusions concernant les implications cliniques et thérapeutiques.

De surcroît, le choix du *prior* est particulièrement crucial puisqu'il peut influencer de manière significative les résultats. Plusieurs méthodes ont été décrites dans la littérature pour la sélection des *priors* (Lee & Vanpaemel, 2018). Or, à ce jour aucune méthode n'a été développée spécifiquement pour l'approche par réseau.

La section suivante va concerner les contributions théoriques de l'approche par réseau dans le domaine de la psychologie. Nous présenterons notamment les travaux en psychopathologie (i.e., une approche par réseau des symptômes), ainsi que ceux issus des sciences cognitives et de la neuropsychologie. Enfin, nous aborderons les analyses de réseaux intégrant à la fois des variables cognitives et d'autres facteurs.

# Chapitre 5

## Approche en réseau en psychologie

*No single method in the field of psychopathology is likely to provide answers to all the questions we pose about the origins and treatment of psychological disorders.*<sup>22</sup>  
(McNally, 2016).

### 1. La théorie des réseaux en psychiatrie

#### 1.1. Approche traditionnelle des troubles mentaux : une cause commune

Ces dernières années ont vu l'émergence d'une approche théorique alternative des maladies mentales en psychologie : l'approche par réseau (Borsboom & Cramer, 2013).

Cette nouvelle conceptualisation des troubles mentaux s'oppose à l'approche traditionnelle catégorielle (telle qu'incarnée par le DSM ou la CIM), qui suppose que l'émergence et la co-occurrence des symptômes psychiatriques découlent d'une cause commune sous-jacente (e.g., « dépression »). En effet, selon l'approche catégorielle, un trouble psychiatrique (une variable non observable, dite « latente » dans les modèles statistiques) serait à l'origine d'un certain nombre de symptômes cliniques (les « observables » selon les termes de Borsboom & Cramer, 2013). Cette variable latente constitue une entité à part entière, distincte des autres, avec des limites bien définies<sup>23</sup> (Figure 10A).

Ce mode de raisonnement, qui a largement façonné notre lecture des troubles mentaux, est directement inspiré du « modèle maladie » de la médecine occidentale, qui suppose qu'un ensemble raisonnablement restreint de troubles vont provoquer des symptômes (Bortolon & Raffard, 2019). Cela pourrait être synthétisé ainsi : « Maladie (cause commune) = symptômes » (Bortolon & Raffard, 2019). Toutefois, contrairement aux pathologies rencontrées en médecine somatique, les troubles mentaux ne sont pas directement identifiables dans le sens où ils ne peuvent pas être diagnostiqués indépendamment de leurs symptômes, comme le souligne Borsboom (2017; 2013). Par exemple, d'après le modèle médical, une cause sous-jacente d'une maladie (e.g., tumeur au cerveau) peut exister sans symptômes, alors que l'idée que quelqu'un puisse avoir un trouble mental sans symptômes paraît peu plausible. De plus, le modèle de cause commune suppose que tous les symptômes

---

<sup>22</sup>« Aucune méthode unique dans le domaine de la psychopathologie ne semble pouvoir répondre à toutes les questions que nous nous posons sur les origines et le traitement des troubles psychologiques ».

<sup>23</sup> Nous mentionnons ici l'approche catégorielle, mais il convient également de considérer l'approche dimensionnelle, qui considère les troubles non plus comme des entités bien définies (catégorielles) mais plutôt comme des dimensions d'un spectre s'étendant du normal au pathologique. Dans cette approche également, les symptômes sont conceptualisés comme résultant d'une origine commune.

sont interchangeables et indépendants les uns des autres. Selon la critique formulée par Borsboom (2017), de telles suppositions ne semblent pas réalistes pour la plupart des troubles mentaux, puisque des symptômes spécifiques ont des impacts différents sur le fonctionnement (Fried & Nesse, 2014) et qu'ils interagissent les uns avec les autres (Fried et al., 2016).

Cette perspective de cause commune peut, par exemple, être retrouvée dans les travaux cherchant à identifier les mécanismes biologiques et/ou génétiques des maladies mentales. Néanmoins, à ce jour, certains auteurs rapportent qu'aucun marqueur fiable n'a été identifié (Borsboom et al., 2019; Kapur et al., 2012). Selon Borsboom et Cramer (2013), cet échec devrait être compris comme une falsification<sup>24</sup> du « modèle maladie » en psychopathologie, et, sur la base ce constat, pourrait justifier une nouvelle approche théorique des maladies mentales à travers le prisme des réseaux.

## 1.2. Approche par réseau : focus sur les symptômes

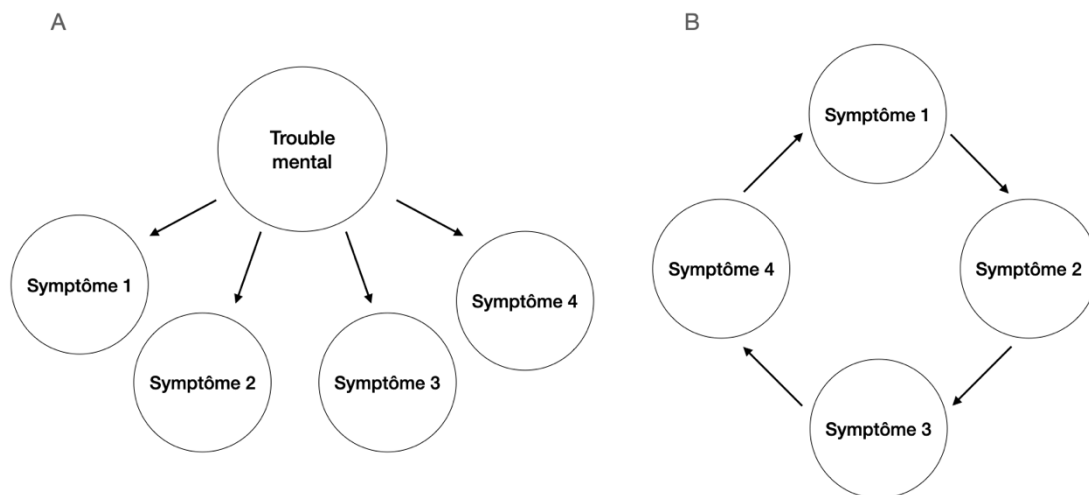
Dans le cadre de l'approche par réseau des troubles mentaux, les troubles sont conçus comme des systèmes dynamiques complexes de symptômes interconnectés qui vont être la cause les uns des autres (Borsboom, 2017). Les symptômes du réseau vont s'activer, s'influencer et/ou se maintenir mutuellement par des boucles de rétroaction. Les symptômes ne sont plus le reflet d'une entité supposée, mais représentent eux-mêmes « l'état », la condition de la personne.

Par exemple, à la suite d'un évènement stressant, une personne peut développer des symptômes d'insomnie, ce qui va provoquer chez elle de la fatigue. Cette fatigue peut ensuite conduire à une diminution de la concentration. Après quelques mois, alors que sa performance au travail diminue, la personne ressent des sentiments de dévalorisation et de tristesse qui à leur tour exacerbent les symptômes d'insomnie, créant ainsi une boucle de rétroaction : Stress -> insomnie -> fatigue -> dévalorisation/tristesse -> insomnie, etc. Un trouble mental peut ainsi émerger des interactions dynamiques et causales entre les symptômes eux-mêmes (Figure 10B). Par conséquent, les symptômes ne sont pas le reflet de troubles mentaux sous-jacents, ils les constituent (McNally, 2016)<sup>25</sup>.

Ainsi, toujours selon cette approche, un épisode aigu d'un trouble survient lorsqu'un nombre de symptômes requis s'active pendant une certaine durée. Au contraire, le trouble se résorbe lorsque les symptômes se désactivent et que les liens se réduisent entre eux. Les troubles mentaux correspondraient à des états stables de réseau de symptômes fortement interconnectés, alors que la notion de bonne santé mentale correspondrait à un état stable de réseau de symptômes faiblement connectés (notion d'état et de stabilité des systèmes complexes).

<sup>24</sup> Selon les termes de Karl Popper, Voir Popper, K. R. (1959), *The Logic of Scientific Discovery*.

<sup>25</sup> Nous retrouvons ici la notion de « phénomène émergent » des systèmes complexes, exposé plus haut.



**Figure 10.** Différences entre l'approche latente et l'approche en réseau en psychopathologie (Figure adaptée de Bortolon & Raffard, 2019; Jones, Heeren, & McNally, 2017).

*A) Le modèle maladie suppose qu'une entité latente est responsable de manière causale des symptômes. B) Contrairement à cela, l'approche en réseau en psychopathologie suggère que les troubles mentaux peuvent être expliqués par les interactions entre les nodes d'un réseau complexe.*

### 1.3. Autres phénomènes psychiatriques expliqués

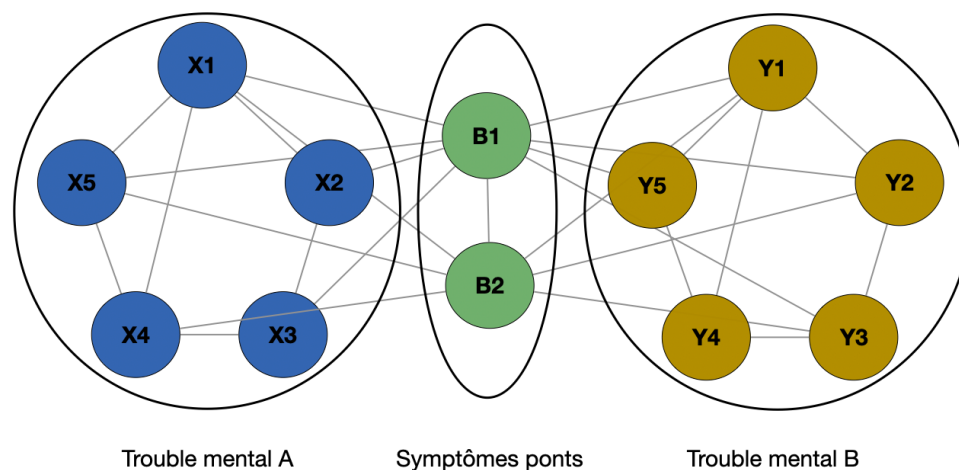
L'approche par réseau propose, par ailleurs, des interprétations intéressantes pour plusieurs autres phénomènes psychiatriques. Prenons les exemples de Borsboom (2017) tels que : *i)* la dynamique des maladies mentales et *ii)* la comorbidité.

*i)* Comme nous venons de le voir, au sein d'un réseau, les symptômes peuvent être peu ou fortement connectés les uns aux autres. Un réseau fortement connecté (caractérisé par de nombreux liens forts entre les symptômes) peut présenter un comportement différent par rapport à un réseau faiblement connecté. En effet, le retrait d'un événement déclencheur (e.g., événement stressant) ne conduit pas automatiquement à la guérison : le réseau peut s'auto-entretenir et rester bloqué dans son état actif (i.e., le trouble psychopathologique). Borsboom (2017) qualifie ce phénomène d'« hystérésis » (issu de la théorie des systèmes complexes). En revanche, dans les réseaux peu connectés, un événement déclencheur peut provoquer des réactions intenses, mais les connexions entre les symptômes étant peu solides pour les maintenir, le réseau récupérera progressivement et reviendra à un état sans symptômes<sup>26</sup>.

*ii)* Un autre avantage de l'approche par réseau en psychopathologie réside dans son explication de la comorbidité. En psychiatrie, il est plutôt fréquent qu'un patient présente simultanément plusieurs syndromes (i.e., plusieurs ensembles de symptômes) (Kessler et al., 2005). Puisque l'approche par réseau ne considère pas les troubles psychiatriques comme des entités distinctes, les interactions entre symptômes ne se limitent pas à un seul diagnostic.

<sup>26</sup> Cela fait écho aux états stables des systèmes complexes présentés dans le **Chapitre 3**.

De manière générale, les symptômes sont souvent communs à plusieurs troubles mentaux, tels que l'insomnie, la fatigue, le trouble de la concentration, comme c'est le cas pour les troubles anxieux et dépressifs. Ainsi au sein d'un système, un symptôme peut interagir et activer d'autres symptômes présents dans d'autres syndromes, produisant une comorbidité diagnostique. En d'autres termes, les symptômes des troubles mentaux se propagent. La présence de certains symptômes d'un trouble peut augmenter la probabilité de développer d'autres troubles. Ces symptômes qui augmentent le risque de contagion vers d'autres troubles sont désignés sous le terme de "symptômes ponts" (Cramer et al., 2010) (Figure 11).



**Figure 11.** Les symptômes ponts (Figure adaptée de Cramer et al., 2010).

Cette approche novatrice présente l'avantage d'offrir une nouvelle perspective pour comprendre les pathologies psychiatriques et les phénomènes qui y sont associés<sup>27</sup>. Au cours de la dernière décennie, les études en réseau dans le domaine de la psychopathologie ont connu une croissance exponentielle (pour revue, voir Robinaugh et al., 2020) couvrant plusieurs pathologies psychiatriques telles que, entre autres, les troubles dépressifs (Fried et al., 2016), les troubles psychotiques (Isvoranu et al., 2016) ou les troubles de stress post-traumatique (McNally et al., 2015).

Certains auteurs ont d'ailleurs avancé que ces réseaux ne devraient pas se limiter aux symptômes, mais également inclure d'autres facteurs jouant un rôle important dans l'étiologie et le maintien de la pathologie, tels que des variables biologiques, cognitives ou sociales (Isvoranu et al., 2020; Jones et al., 2017).

Avant de présenter les travaux incluant d'autres facteurs dans ces réseaux, nous allons présenter les travaux dédiés à l'approche par réseau dans le cadre spécifique de la psychologie cognitive et de la neuropsychologie.

<sup>27</sup> Pour une exploration plus approfondie du modèle théorique de l'approche en réseau des pathologies psychiatriques en langue française, nous recommandons aux lecteurs de consulter l'article de Bortolon & Gaffard (2019).

## **2. Approche par réseau dans le contexte de la psychologie cognitive et de la neuropsychologie.**

### **2.1. Limites de l'approche traditionnelle appliquée aux fonctions cognitives**

Comme nous l'avons abordé dans le chapitre précédent, les fonctions cognitives sont diverses et englobent des processus essentiels pour percevoir, penser et interagir avec le monde. Parmi ces fonctions, figurent, entre autres, la mémoire, les fonctions exécutives, le langage et la cognition sociale. Bien qu'elles soient souvent étudiées isolément, ces fonctions cognitives sont intrinsèquement interconnectées. Il est en effet bien établi que l'exécution d'une tâche nécessite l'intégration complexe de multiples fonctions cognitives, et que l'altération d'un seul processus cognitif peut avoir un impact négatif sur les autres. Cela souligne l'importance d'explorer les relations entre les différents domaines cognitifs plutôt que de les étudier isolément.

L'analyse des variables latentes, souvent réalisée à l'aide de modèles d'équations structurelles (SEM), est une méthode couramment utilisée pour étudier les relations statistiques entre les scores de tests neuropsychologiques. Ces modèles jouent un rôle crucial en neuropsychologie car ils permettent de modéliser les relations entre variables latentes et observées, et entre les variables latentes elles-mêmes. En effet, ils supposent souvent qu'il existe des variables latentes sous-jacentes qui influencent plusieurs variables observées. Les relations entre les variables sont généralement modélisées comme des relations de cause à effet, permettant de tester des hypothèses précises sur ces relations (i.e., approche confirmatoire). Cependant, bien que ces modèles soient efficaces pour décomposer la complexité des interactions cognitives en dimensions distinctes, ils présupposent souvent une indépendance entre ces dimensions. Cette hypothèse peut conduire à une simplification excessive des interactions complexes qui caractérisent les processus cognitifs, en négligeant les interdépendances dynamiques qui pourraient exister entre les différentes dimensions cognitives (Kan et al., 2019; Van Der Maas et al., 2017).

Par ailleurs, de très nombreuses recherches en psychologie ont visé l'étude de ces domaines cognitifs de manière spécifique. Les méthodes statistiques employées sont majoritairement des méthodes de régression visant à examiner les relations entre une variable cognitive spécifique et une (ou plusieurs) variable(s) d'intérêt(s), ou des méthodes d'analyses de variance (ANOVA) permettant, entre autres, de comparer les performances cognitives entre différents groupes caractérisés par des différences cognitives spécifiques. Bien que de telles recherches fournissent des perspectives importantes, elles semblent peu adaptées pour examiner des systèmes complexes de variables interconnectées.

Ainsi, il apparaît que les méthodes statistiques utilisées classiquement par la recherche en psychologie ne permettent pas d'appréhender la complexité des processus cognitifs évalués par l'investigation neuropsychologique et peuvent sembler faiblement écologiques. Ces limitations nous engagent à développer des approches alternatives permettant une meilleure compréhension du fonctionnement cognitif et, en particulier, des interactions mutuelles entre les fonctions cognitives qui demeurent actuellement très insuffisamment étudiées.

## 2.2. Apports de l'approche par réseau en psychologie cognitive et neuropsychologie

Au cours des dernières décennies, l'approche par réseau a été utilisée de manière croissante dans le contexte de la recherche en psychologie cognitive (van der Maas et al., 2006). L'approche par réseau postule que les interactions entre les fonctions cognitives peuvent être appréhendées comme un réseau modélisé à partir de scores aux tâches neuropsychologiques (Ferguson & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2021). Dans un tel contexte, les fonctions cognitives peuvent être comprises comme un système de composants interagissant entre eux (Hills & Kenett, 2022), caractérisé par un certain équilibre<sup>28</sup>.

Dans une perspective interconnectée et dynamique, les domaines cognitifs interagissent et s'influencent les uns les autres. L'objectif n'est plus de s'intéresser à des différences de déficits cognitifs, mais bien aux interrelations entre les domaines cognitifs. L'approche par réseau vise non seulement à modéliser ces interactions, mais également à les quantifier grâce à différents outils de mesure (Chapitre 3). Alors que l'analyse factorielle traditionnelle conceptualise que les liens entre les capacités cognitives sont sous-tendus par des variables communes non observées dont elles dépendent (Kan et al., 2019), l'analyse de réseaux postule que les capacités cognitives sont directement liées les unes aux autres.

L'analyse par réseau offre non seulement différents outils, mais permet également d'adopter différentes méthodologies en fonction de la question de recherche pour construire un réseau. Ainsi, certaines études se sont spécifiquement intéressées aux relations cognitives au sein de populations particulières, tandis que d'autres ont comparé différents groupes entre eux (populations neurologiques/ psychiatriques différentes, groupe contrôle ou encore sous-groupes) afin d'identifier des différences mesurables au sein des réseaux.

Dans la partie suivante, nous présenterons plusieurs de ces travaux (principalement de nature transversale) effectués dans diverses populations, neurologiques ou psychiatriques ainsi que chez des individus sains. L'objectif est de montrer les bénéfices d'une telle approche dans le domaine de la psychologie cognitive et de la neuropsychologie.

## 2.3. Revue de la littérature

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, les analyses de réseaux sont récentes dans le domaine de la psychopathologie, et ont connu une croissance significative au cours des dernières années. Étonnamment, son développement dans le domaine de la cognition s'est avéré moins significatif. Pourtant, des travaux en psychologie cognitive datant des années 1960, issus de la « théorie classique cognitive », utilisaient déjà des représentations graphiques de réseau. Une des premières tentatives de modélisation des processus cognitifs sous forme d'un réseau de *nodes* et de leurs interactions s'est focalisée sur la mémoire sémantique (Quillian, 1967). Influencé par ces travaux pionniers, un champ de recherche nommé « *Clinical Cognitive Networks* » (« Réseaux Cognitifs Cliniques ») s'est développé dans le but d'investiguer des processus cognitifs isolés, tels que la mémoire sémantique ou

<sup>28</sup> Il est toutefois important de souligner qu'à ce jour, contrairement aux réseaux de symptômes, il n'existe pas de théorie unifiée des réseaux cognitifs (Ferguson, 2022; Hills & Kenett, 2022).

les fonctions langagières dans différentes pathologies (pour revue, voir Kenett & Faust, 2019).

Ces dernières années, l'intérêt des chercheurs s'est élargi pour inclure le fonctionnement cognitif global, intégrant d'autres processus cognitifs afin de fournir une représentation plus complète du fonctionnement neuropsychologique des populations étudiées. L'un des articles les plus influents dans ce nouveau paradigme est celui de van der Maas et al. (2006)<sup>29</sup> qui a montré que les performances aux tâches cognitives étaient positivement corrélées les unes aux autres, suggérant qu'une personne ayant de bons résultats à un test, en aurait également aux autres tests administrés. Dans le cadre de ce paradigme, ce phénomène s'explique autrement que la présence d'un facteur g (Box 6).

### 2.3.1. Approche par réseau de la cognition dans les affections neurologiques

Dans le domaine de la neurologie, différents travaux ont porté sur des pathologies diverses telles que les épilepsies pédiatriques (Garcia-Ramos et al., 2015, 2016; Kellermann et al., 2015), les troubles neurocognitifs légers (« *Mild Cognitive Impairment* » en anglais) ou la maladie d'Alzheimer (Ferguson & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2021; Nevado et al., 2022; Tosi et al., 2020), la maladie de Parkinson (Ferguson & Foley, 2024), les accidents vasculaires cérébraux (Massa et al., 2015).

À titre illustratif, concernant la maladie d'Alzheimer, Tosi et al. (2020) ont utilisé l'approche par réseau pour investiguer les relations entre les performances à différents tests cognitifs au sein de trois différents groupes d'individus : un groupe de personnes âgées exemptes de pathologies neurocognitives, et deux groupes de patients en situation de vieillissement dit pathologique (un groupe de patients présentant des troubles neurocognitifs légers<sup>30</sup>, ainsi qu'un groupe de patients avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer). Selon l'état clinique, les réseaux cognitifs présentaient des patterns d'organisation contrastés. En plus de présenter des performances cognitives altérées, les patients présentaient une moindre spécialisation dans le réseau neurocognitif, suggérant une interaction réduite entre les différentes fonctions neurocognitives comparativement aux sujets sains. Notamment, les scores aux tests évaluant la mémoire étaient isolés des autres scores évaluant d'autres domaines cognitifs. Ces résultats, corroborés par Ferguson et al. (2021), suggèrent qu'une réorganisation des réseaux cognitifs se produit tout au long du continuum de la maladie d'Alzheimer, d'un stade précoce jusqu'à un stade plus avancé.

Des travaux similaires ont été effectués chez des enfants souffrant d'épilepsie (Garcia-Ramos et al., 2015; Kellermann et al., 2015), mettant en évidence une organisation différente de leurs réseaux cognitifs en comparaison aux groupes d'enfants en bonne santé. Les résultats de l'analyse par réseau indiquaient que les enfants souffrant d'épilepsie présentaient notamment une interaction réduite entre les différents processus cognitifs mesurés. Chez ces enfants, les réseaux se divisent en moins de « *clusters* » par rapport aux enfants sains.

<sup>29</sup> Pour contextualiser brièvement (pour une compréhension plus détaillée, voir Marsman & Rhemtulla, 2022), c'est à la suite de ces travaux qu'est né le sous domaine de la psychométrie de l'approche par réseau en psychopathologie (« *network psychometrics* ») détaillée précédemment. Borsboom (2008) a réitéré le concept de mutualisme avancé précédemment par van der Maas et al. (2006), comme un cadre conceptuel alternatif pour appréhender les troubles psychopathologiques.

<sup>30</sup> « *Mild cognitive impairment* » en anglais.

Au total, ces études soulignent la pertinence de l'analyse de l'organisation des réseaux neurocognitifs pour enrichir la compréhension des pathologies neurologiques.

#### Box 6. Facteur g et intelligence

Le fait que l'ensemble des fonctions cognitives soit corrélées positivement les unes avec les autres a donné naissance au début du XXe siècle à la théorie du facteur g. Cette théorie, aujourd'hui dominante, expliquerait le concept de « manifeste positif » (ou « *positive manifold* », proposé par Spearman en 1904), c'est-à-dire le fait que les fonctions cognitives sont positivement corrélées les unes avec les autres (un phénomène robuste et l'une des découvertes les plus répliquées en psychologie, Jensen, 1998). Selon cette théorie, l'intelligence générale est un trait stable qui ne peut être observé directement, mais qui est à l'origine des scores de tests observés (i.e., une variable latente). Bien que les psychologues acceptent l'idée d'un facteur latent sous-jacent de l'intelligence générale, celui-ci ne permet pas d'expliquer l'aspect développemental des habiletés cognitives.

Van der Maas et al., (2006), ont proposé un cadre de compréhension alternatif à ce phénomène fondé sur un modèle dynamique d'analyse par réseau : l'approche mutualiste. Cette approche considère que les interactions bénéfiques réciproques entre les processus cognitifs au cours du développement contribuent à la genèse du « *positive manifold* ». Au même titre que l'exemple d'une forêt et de son écosystème décrit précédemment, van der Maas et al., (2006) proposent que les processus s'influencent les uns les autres. Ils postulent qu'une fonction cognitive donnée (par exemple les capacités de raisonnement) se développe en raison de l'influence du développement d'autres capacités cognitives (par exemple la vitesse de traitement de l'information), qui évoluent également de manière autonome. Ils démontrent ainsi que le *positive manifold* émerge uniquement par des interactions bénéfiques positives entre les processus cognitifs pendant leur développement. Un seul facteur g sous-jacent ne jouerait ainsi aucun rôle dans le modèle. Le modèle mutualiste introduit ainsi un cadre conceptuel profondément novateur pour appréhender la manière dont une caractéristique psychologique (ici une habileté cognitive) pourrait émerger et comment elle pourrait être intrinsèquement liée, à travers un réseau, à ses éléments constitutifs.

### 2.3.2. Approche par réseau de la cognition dans les troubles psychiatriques

#### Étude de la topologie des réseaux

##### - Densité et connexion :

Des travaux similaires ont été réalisés dans le domaine des pathologies psychiatriques telles que les troubles du spectre de l'autisme (Ibrahim et al., 2016), les troubles du neurodéveloppement (Guo et al., 2023; Rapuc et al., 2023), les troubles du spectre de la schizophrénie (Karyakina & Shmukler, 2021; Sánchez-Torres et al., 2022) ou les troubles de l'humeur (Galimberti et al., 2020). Par exemple, deux études ont montré que les structures de réseaux cognitifs étaient différentes chez des patients atteints de pathologies psychiatriques en comparaison avec des sujets sans troubles. Chez les patients avec des troubles du spectre de la schizophrénie ou des troubles dépressifs, les connexions entre les

processus cognitifs étaient plus nombreuses (phénomène appelé « densité ») et plus fortes (Karyakina & Shmukler, 2021; Liang et al., 2018).

De plus, il a été suggéré que les structures de réseau pouvaient varier en fonction du type de pathologie psychiatrique. Ainsi, des réseaux cognitifs plus denses ont été identifiés chez des patients présentant un premier épisode psychotique (PEP) en comparaison avec ceux avec un trouble dépressif, suggérant que les réseaux pourraient permettre de distinguer ces deux pathologies (Liang et al., 2018). Dans une autre étude, Galimberti et al. (2020) ont comparé des patients présentant un trouble dépressif unipolaire et des patients atteints avec un épisode dépressif caractérisé dans le cadre d'un trouble bipolaire. Bien que les deux groupes de patients présentent des résultats similaires aux différents tests cognitifs, les structures de réseaux étaient très différentes et suggéraient l'existence d'altérations cognitives distinctes. Notamment, le réseau cognitif des patients avec une dépression unipolaire était plus densément interconnecté, suggérant, selon les auteurs, une vulnérabilité accrue à présenter un large éventail de déficits cognitifs.

- **Mesures de centralité :**

En plus des différences évoquées dans les structures de réseaux, certains processus cognitifs pourraient exercer un rôle plus important que d'autres dans le réseau selon la pathologie psychiatrique. Pour rendre compte de ces différences, les chercheurs ont recours aux mesures de centralités (décrites dans le **Chapitre 3**) qui évaluent l'importance relative des nœuds dans la structure du réseau. L'objectif est de montrer quel est (ou quels sont) le(s) *node(s)* le(s) plus influent(s) dans le réseau.

À titre d'illustration, Karyakina et al. (2021) ont identifié des mesures de centralité différentes selon les populations étudiées. En particulier, le *node* correspondant à la vitesse de traitement de l'information exerçait un rôle plus important dans le réseau de patients avec un trouble du spectre de la schizophrénie. Chez ces patients, les auteurs suggèrent que l'altération de la vitesse de traitement pourrait davantage affecter d'autres processus cognitifs. Dans une autre étude portant sur des patients avec un trouble dépressif unipolaire (Galimberti et al., 2020), la mémoire verbale était la variable cognitive la plus fortement connectée aux autres, indiquant que les troubles mnésiques pourraient être associés à d'autres altérations cognitives concomitantes dans cette population.

---

Globalement, ces résultats suggèrent des différences fondamentales dans la manière dont les troubles psychiatriques peuvent affecter les réseaux cognitifs, à la fois via une réorganisation au sein des processus cognitifs (densité et connexion), mais également via une importance variable de certains processus cognitifs au sein du réseau (centralité). Certains auteurs ont d'ailleurs proposé que les réseaux cognitifs pourraient être prometteurs pour l'aide au diagnostic (Liang et al., 2018).

Toutefois, une étude plus récente n'a pas répliqué ces résultats et a proposé des interprétations alternatives aux phénomènes précédemment observés (Sánchez-Torres et al., 2022). Les auteurs ont évalué des patients présentant un PEP et des sujets contrôles sains.

Bien que le groupe de patients avec un PEP présente des scores cognitifs plus faibles, les résultats ont mis en évidence des structures de réseau relativement identiques pour les deux groupes. Les auteurs avancent que les altérations cognitives relativement faibles chez les patients avec un PEP (évaluées entre 0.1 et 1 écart-type sur des scores standardisés) étaient insuffisantes pour affecter les relations entre les processus cognitifs. Les auteurs proposent que la différenciation entre réseaux de fonctions cognitives pourrait être progressive, les réseaux se réorganisant au fur et à mesure de l'évolution des troubles et des altérations cognitives. Dès lors, l'aggravation des déficits cognitifs (après atteinte de certains seuils théoriques) pourrait « activer » un mécanisme compensatoire, se traduisant, entre autres, par un réseau de connexions plus denses (Sánchez-Torres et al., 2022).

### Conclusion intermédiaire

Ces résultats, portant sur l'analyse par réseau de variables cognitives exclusivement, permettent de tirer des premières conclusions sur la pertinence de cette approche dans le domaine de la neuropsychologie. En premier lieu, la cognition peut être comprise comme un système complexe au sein duquel les fonctions cognitives sont interconnectées. Ensuite, une réorganisation du réseau cognitif peut survenir dans les troubles neurologiques et psychiatriques (selon le stade d'avancement de la pathologie pour ces derniers). Enfin, certaines variables pourraient avoir un poids plus important au sein du réseau en fonction du type de trouble.

Au total, ces études soulignent l'intérêt de l'approche par réseau pour appréhender la complexité du fonctionnement cognitif et améliorer notre compréhension des pathologies neurologiques et psychiatriques.

Toutefois, comme évoqués dans le **Chapitre 2**, d'autres facteurs (e.g., les traits de personnalité) ont également été identifiés comme étant susceptibles d'exercer une influence significative sur les fonctions cognitives. Les études rapportées jusqu'ici ne les ont pas pris en compte. Mieux comprendre l'influence de ces facteurs au sein des réseaux cognitifs pourrait pourtant permettre une compréhension plus fine des altérations cognitives et, potentiellement, une prise en charge optimisée des patients. Dans la partie suivante, nous allons présenter les travaux qui ont pris en compte certains de ces facteurs.

### 3. Analyses de réseaux incluant des variables cognitives et d'autres facteurs

En pratique clinique, la nécessité de mettre en perspective les résultats du bilan neuropsychologique avec d'autres informations susceptibles d'influer sur les performances est bien établie (telles que les antécédents médicaux, les conditions de la passation, les symptômes présents lors de l'évaluation, les traitements médicamenteux en cours; Eustache et al., 2023). La non prise en compte de ces différentes informations expose le clinicien au risque de mésinterpréter les résultats, et de tirer des conclusions hâtives sur les performances du patient. Il est possible de faire le parallèle avec l'analyse par réseau.

Ces dernières années, un certain nombre d'études ont intégré à la fois des variables cognitives et d'autres facteurs (e.g., biologiques, psychopathologiques) au sein d'une même

analyse de réseau, permettant de modéliser statistiquement des relations entre des facteurs de natures différentes, étudiés jusqu'alors séparément les uns des autres.

### 3.1. En population non pathologique

A notre connaissance, à ce jour, aucune étude dans le domaine de la neurologie ne s'est intéressée aux relations entre la cognition et certains des facteurs associés.

Toutefois, plusieurs travaux ont été conduits chez des sujets adultes sains et chez des sujets en situation de vieillissement non pathologique. Chez des sujets âgés, Chalmers et al. (2022) ont évalué les relations entre marqueurs inflammatoires, dépression, cognition (estimée à partir des scores de différents domaines cognitifs) et facteurs de risques (somatiques, génétiques et liés au mode de vie). Les auteurs identifient des interrelations différentes entre marqueurs inflammatoires, dépression et capacités cognitives chez les sujets de sexe masculin en comparaison aux sujets de sexe féminin. D'autres études ont montré des relations étroites entre des processus cognitifs et des traits de personnalité (Granziol & Cona, 2024), mais également des symptômes psychiatriques (Granziol & Cona, 2024; Zainal & Newman, 2022a, 2022b). De manière générale, les résultats suggéraient que ces facteurs n'étaient pas isolés les uns des autres, mais interconnectés, s'influençant mutuellement.

### 3.2. En population psychiatrique

Les troubles cognitifs étant considérés comme une dimension transdiagnostique au sein des pathologies psychiatriques (Abramovitch et al., 2021; East-Richard et al., 2020), les modèles de réseaux rendent possible l'exploration conjointe des symptômes psychopathologiques et des performances cognitives au sein d'une même analyse. Par exemple, une étude récente de Chavez-Baldini et al. (2021) a exploré les interrelations entre domaines psychopathologiques et cognitifs. Certains facteurs de psychopathologie générale (dépression et anxiété) et certains facteurs cognitifs (mémoire verbale et attention visuelle) se sont révélés particulièrement centraux au sein du réseau. Ces facteurs pourraient être considérés comme des cibles transdiagnostiques indépendantes pour la recherche et le traitement en psychiatrie.

D'autres auteurs ont centré leurs questions de recherche sur des pathologies spécifiques. Parmi ces études, la grande majorité s'est concentrée sur les troubles du spectre de la schizophrénie. Cette section se concentre donc sur les études concernant cette population.

En plus des symptômes psychopathologiques, certains auteurs ont investigué les relations entre le fonctionnement cognitif et des éléments de cognition sociale et de métacognition (Hasson-Ohayon et al., 2018), des symptômes moteurs (Monteleone et al., 2021; Moura et al., 2021), ou bien encore des biais cognitifs (Pena-Garijo & Monfort-Escrig, 2021). De manière générale, ces études démontrent que le fonctionnement cognitif occupe une place très importante au sein des réseaux, partageant de nombreuses connexions avec d'autres domaines cliniques distincts. Par exemple, Hasson-Ohayon et al. (2018) ont montré que la mémoire de travail était l'une des variables les plus centrales dans leur réseau, celle-ci étant fortement connectée aux autres variables cognitives ainsi qu'à d'autres facteurs psychopathologiques (i.e., échelle de la PANNS) et métacognitifs. Ces soulignent

l'existence de relations complexes entre la cognition et d'autres éléments cliniques et suggèrent que prendre en compte ces interactions permettrait d'améliorer les interventions spécifiques à destination des patients (Hasson-Ohayon et al., 2018; Moura et al., 2021). Toutefois, aucune de ces études n'a inclus de mesures de fonctionnement parmi les *nodes* du réseau. Elles ne permettent donc pas d'identifier les variables associées au fonctionnement quotidien qui pourraient pourtant être prioritairement ciblées par les interventions thérapeutiques.

### 3.2.1. Fonctionnement

Une compréhension approfondie des facteurs associés à la rémission symptomatique et fonctionnelle est essentielle afin de proposer des traitements personnalisés pour les personnes vivant avec une schizophrénie. De ce fait, certaines études ont investigué les relations spécifiques entre symptômes psychopathologiques, performances cognitives et mesures fonctionnelles (C. Chang et al., 2020; Charernboon, 2022; Galderisi et al., 2018, 2020; García-López et al., 2022; Hajdúk et al., 2021; Moura et al., 2022).

Tel que décrit dans le **Chapitre 1**, les mesures fonctionnelles peuvent, entre autres, concerner : i) le fonctionnement dans la vie quotidienne (ou fonctionnement dans la vie réelle) ou la ii) capacité fonctionnelle.

i) Les mesures de fonctionnement dans la vie quotidienne visent à rendre compte de la façon dont différentes capacités sont mises en pratique dans la vie quotidienne, ii) les mesures de capacité fonctionnelles font quant à elles référence à des compétences et capacités mesurées à l'aide de tests, dans des conditions contrôlées

Dans les troubles du spectre de la schizophrénie, les analyses par réseau ont identifié les variables de fonctionnement comme des éléments cruciaux, particulièrement liés aux symptômes négatifs et à la cognition (Galderisi et al., 2018; Moura et al., 2022). Les symptômes négatifs, tels que l'amotivation ou l'avolition semblent être associés de manière consistante au fonctionnement (C. Chang et al., 2020; Charernboon, 2022; Galderisi et al., 2018, 2018; Moura et al., 2022). Toutefois, des différences notables existent pour la cognition. En effet, bien que certaines études rapportent que la cognition soit liée de manière directe aux mesures de fonctionnement dans la vie quotidienne (Brasso et al., 2023; C. Chang et al., 2020; Hajdúk et al., 2021; Misiak et al., 2023; Moura et al., 2022), d'autres travaux retrouvent un lien indirect, via les mesures de capacité fonctionnelle (Galderisi et al., 2018; Moura et al., 2022). En d'autres termes, la capacité fonctionnelle pourrait médier partiellement la relation entre cognition et fonctionnement dans la vie réelle. Par ailleurs, les fonctions cognitives pourraient médier la relation entre la capacité fonctionnelle et les mesures de cognition sociale, ces dernières n'étant pas (ou peu) directement associées à la capacité fonctionnelle dans deux études transversales (Galderisi et al., 2018; Moura et al., 2022).

À ce jour, une seule étude a inclus une mesure de qualité de vie subjective dans son analyse (C. Chang et al., 2020). Les auteurs ont rapporté des associations avec les symptômes dépressifs, mais également avec des variables cognitives, dont la mémoire logique et la mémoire de travail.

### **3.3. Conclusion intermédiaire**

Au total, ces résultats soulignent la complexité des interactions entre la cognition et d'autres facteurs, et soutiennent la nécessité d'une compréhension globale pour promouvoir de meilleures stratégies thérapeutiques. Dans le contexte des soins psychiatriques, ces travaux soulignent l'importance d'intervenir non seulement sur les fonctions cognitives, mais également d'améliorer d'autres facteurs associés, tels que les compétences de la vie quotidienne (i.e., capacité fonctionnelle) et de traiter des symptômes cliniques spécifiques afin d'améliorer le fonctionnement des patients en vie réelle.

## **4. Conclusion générale**

L'ensemble des travaux rapportés dans ce chapitre permettent de mettre en évidence les apports de l'approche par réseau dans le domaine de la psychologie, en tant que nouvelle approche méthodologique et épistémologique. Grâce à ses différents outils, cette approche innovante permet la mise en évidence de connaissances nouvelles qui ne pourraient pas être établies avec les approches traditionnelles (e.g., relations entre les symptômes psychopathologiques, réorganisation du fonctionnement cognitif à la suite d'une pathologie, etc.). En combinant les facteurs issus de différents niveaux d'analyses (psychologie, biologie, sociales, etc.), il devient possible d'appréhender les interrelations et influences qu'exercent ces variables au sein du système cognitif et psychopathologique.

Comme nous l'avons vu, cette approche permet également de faire un parallèle avec la pratique clinique, puisque celle-ci doit prendre en compte de nombreux facteurs pour interpréter les résultats des tests neuropsychologiques. Une compréhension plus complète des interrelations entre les processus psychologiques permettrait d'optimiser la prise en charge (e.g., remédiation cognitive), par exemple en ciblant spécifiquement les nœuds identifiés comme centraux au sein du réseau en tant que fonctions « nucléaires » essentielles. Prioriser la prise en charge des fonctions nucléaires pourrait permettre d'améliorer indirectement les autres facteurs identifiés comme associés.



## Synthèse et objectifs de la thèse

Nous avons vu dans le **Chapitre 1** que les fonctions cognitives s'avèrent particulièrement vulnérables et susceptibles de dysfonctionner dans de nombreuses affections, non seulement dans le contexte de maladies neurologiques ou psychiatriques, mais aussi lors du processus naturel de vieillissement. Ces dysfonctionnements exercent un impact majeur sur l'autonomie, le fonctionnement psychosocial et la qualité de vie des individus. Dès lors, leur prise en charge occupe une place centrale en pratique clinique.

Dans le **Chapitre 2**, nous avons souligné que des facteurs de natures diverses, incluant des variables psychologiques, telles que la personnalité, ou des facteurs biologiques, relatifs aux processus immuno-inflammatoires, étaient associés aux altérations cognitives.

Toutefois, bien qu'un nombre important d'études ait mis en évidence l'existence de relations entre ces différents facteurs et les processus cognitifs, les approches statistiques utilisées jusqu'à présent par ces études rendent difficile l'étude de leur interaction. Dans les **Chapitres 3, 4 et 5**, nous avons présenté une méthode d'analyse innovante en psychologie, l'approche par réseau, qui pourrait permettre de dépasser cette limite. L'approche par réseau est un outil statistique permettant d'appréhender les interrelations entre les composants d'un système complexe.

En adoptant cette approche, **l'objectif général** de ce travail de thèse est double.

Le premier objectif, de nature clinique, vise à concevoir la cognition comme un système complexe, en explorant les interactions et les influences réciproques entre les différents domaines cognitifs. Il s'agit également de mieux comprendre l'influence de divers facteurs sur la cognition et d'examiner les liens entre les processus cognitifs, le fonctionnement psychosocial et la qualité de vie des individus.

Le second objectif, méthodologique, repose sur l'usage d'une méthode d'inférence statistique bayésienne. Nous avons utilisé une nouvelle méthode d'estimation de réseaux basée sur cette approche. Dans ce contexte, nous avons également proposé une méthode permettant la prise en compte des résultats des études d'analyse de réseaux antérieures (en spécifiant la distribution a priori ou « *prior* »). Cette partie méthodologique a été initiée par l'obtention de la bourse d'excellence Éole attribuée par le Réseau franco-néerlandais de l'enseignement supérieur et de la recherche (RFN). Cette bourse a permis la réalisation de deux mobilités successives au sein de l'équipe du Dr. Maarten MARSMAN à l'Université d'Amsterdam et la concrétisation d'une collaboration durable avec cette équipe internationalement reconnue pour son expertise dans les analyses de réseaux en psychologie.

Pour atteindre ces objectifs, nous avons conduit trois études au sein de différentes populations en développant des collaborations avec deux réseaux nationaux (le réseau des centres experts bipolaires de la Fondation FondaMental dirigé par le Pr. Marion LEBOYER

et le réseau des centres de réhabilitation psychosociale dirigé par le Pr. Nicolas FRANCK) et une collaboration internationale avec la cohorte PsyCoLaus dirigée par les Prs. Armin von GUNTEN et Martin PREISIG du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et de l'Université de Lausanne).

- Dans une première étude (**Étude 1**), nous avons cherché à identifier les relations entre la cognition et des facteurs psychologiques (i.e., les traits de personnalité) ainsi que des facteurs biologiques (i.e., des marqueurs immuno-inflammatoires), au sein d'une population en situation de vieillissement non pathologique ( $n=720$  ; cohorte PsyCoLaus du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et de l'Université de Lausanne). La littérature disponible suggère l'existence d'interactions entre traits de personnalité, biomarqueurs inflammatoires et cognition. Plus précisément, plusieurs relations isolées ont été identifiées. Premièrement, certains traits de personnalité seraient liés à une moindre performance cognitive ainsi qu'à un risque accru de démence. Deuxièmement, des niveaux élevés de marqueurs inflammatoires pourraient exercer des effets néfastes sur les fonctions cognitives. Troisièmement, certains traits de personnalité seraient associés à des niveaux élevés de marqueurs inflammatoires. Néanmoins, ces relations n'ont jamais été étudiées conjointement et la manière dont ces facteurs interagissent et se renforcent mutuellement reste non élucidée. L'objectif principal de cette étude est d'intégrer ces différents facteurs dans un cadre global afin d'améliorer la compréhension des liens qu'ils entretiennent.

- Dans une deuxième étude (**Étude 2**), nous avons cherché à identifier les relations entre la cognition et différents marqueurs inflammatoires chez des individus vivant avec un trouble bipolaire. De telles relations ont été décrites dans la littérature mais avec une grande hétérogénéité. Dans ce contexte, nous avons utilisé une approche bayésienne des analyses de réseaux afin de quantifier l'incertitude des relations au sein de nos réseaux. Pour ce travail, nous avons utilisé un large échantillon de patients ( $n=1529$  ; cohorte FACE-BD de la Fondation FondaMental) avec une seule mesure inflammatoire (i.e., la CRP), ainsi qu'un sous échantillon de celui-ci ( $n=211$ ) avec un plus grand nombre de marqueurs inflammatoires disponibles (i.e., CRP, IL-6 et TNF-a).

- Enfin, dans une troisième étude (**Étude 3**), nous avons cherché à identifier les relations entre la cognition, le fonctionnement et la qualité de vie, au sein d'une cohorte de patients vivant avec un trouble du spectre de la schizophrénie ( $n=1150$  ; cohorte REHABase du Réseau de Réhabilitation Psychosociale). Il est bien établi que l'altération des fonctions cognitives est associée à ces facteurs. Toutefois, peu d'études utilisant l'analyse de réseaux ont été conduites, et les relations entre ces variables restent largement méconnues. Pour explorer ces liens, nous avons employé une analyse bayésienne de réseaux. Nous avons également utilisé et comparé deux approches distinctes pour quantifier le niveau de preuve : d'une part, nous avons estimé un facteur de Bayes ; d'autre part, dans le but de renforcer la précision des estimations et de contextualiser les résultats obtenus, nous avons proposé une méthode intégrant les résultats des études de réseaux antérieures (afin d'éliciter un *des priors*), permettant ainsi de calculer les *posterior odds* de chaque association.





# **PARTIE EXPERIMENTALE**

---



## Chapitre 6

### Étude 1

# Network analysis of the associations between personality traits, cognitive functioning, and inflammatory markers in elderly individuals without dementia

Ce chapitre a été publié sous la référence suivante :

Bastelica, T., Lespine, L.-F., Rouch, I., Tadri, M., Dorey, J.-M., Strippoli, M.-P. F., d'Amato, T., Von Gunten, A., Preisig, M., & Rey, R. (2023). Network analysis of the associations between personality traits, cognitive functioning, and inflammatory markers in elderly individuals without dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15, 1093323.

<https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1093323>

#### Abstract

Lower cognitive functioning in old age has been associated with personality traits or systemic inflammatory markers. Associations have also been found between personality traits and inflammatory markers. However, no study has explored the inter-relationships between these three components simultaneously. The present study aims to better understand the inter-relationships among personality traits, inflammatory markers, and cognitive performance in elderly individuals without dementia. This study utilizes a network analysis approach, a statistical method that allows visualization of the data's unique pairwise associations. We performed a cross-sectional analysis on 720 elderly individuals without dementia, using data from Colaus|PsyColaus, a population-based study conducted in Lausanne, Switzerland. The Revised NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI-R) was used to assess personality traits, and interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and C-reactive protein (CRP) were used as peripheral inflammatory markers. Cognitive domains were investigated using the Mini-Mental State Examination (MMSE), the Verbal Fluency Test, the Stroop Test, the DO40, and the Free and Cued Selective Reminding (FCSR) test. Openness was associated with verbal fluency and Agreeableness with immediate free recall. In contrast, no association between inflammatory markers and personality traits or cognition was identified. In elderly individuals without dementia, a high level of Openness or Agreeableness was associated with executive functioning/semantic memory and episodic memory, respectively.





## OPEN ACCESS

## EDITED BY

Fanny M. Elahi,  
Icahn School of Medicine at Mount Sinai,  
United States

## REVIEWED BY

Cutter Augustus Lindbergh,  
University of Connecticut,  
United States

Devyn Cotter,  
University of Southern California,  
United States

## \*CORRESPONDENCE

Thomas Bastelica  
✉ thomas.bastelica@ch-le-vinatier.fr

## SPECIALTY SECTION

This article was submitted to  
Neurocognitive Aging and Behavior,  
a section of the journal  
Frontiers in Aging Neuroscience

RECEIVED 08 November 2022

ACCEPTED 24 March 2023

PUBLISHED 17 April 2023

## CITATION

Bastelica T, Lespine L-F, Rouch I, Tadri M,  
Dorey J-M, Strippoli M-PF, d'Amato T, von  
Gunten A, Preisig M and Rey R (2023) Network  
analysis of the associations between  
personality traits, cognitive functioning, and  
inflammatory markers in elderly individuals  
without dementia.  
*Front. Aging Neurosci.* 15:1093323.  
doi: 10.3389/fnagi.2023.1093323

## COPYRIGHT

© 2023 Bastelica, Lespine, Rouch, Tadri, Dorey,  
Strippoli, d'Amato, von Gunten, Preisig and Rey.  
This is an open-access article distributed under  
the terms of the [Creative Commons Attribution  
License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or  
reproduction in other forums is permitted,  
provided the original author(s) and the  
copyright owner(s) are credited and that the  
original publication in this journal is cited, in  
accordance with accepted academic practice.  
No use, distribution or reproduction is  
permitted which does not comply with these  
terms.

# Network analysis of the associations between personality traits, cognitive functioning, and inflammatory markers in elderly individuals without dementia

Thomas Bastelica<sup>1,2\*</sup>, Louis-Ferdinand Lespine<sup>1,2</sup>,  
Isabelle Rouch<sup>3,4</sup>, Myriam Tadri<sup>5</sup>, Jean-Michel Dorey<sup>1,6</sup>,  
Marie-Pierre F. Strippoli<sup>5</sup>, Thierry d'Amato<sup>1,2</sup>, Armin von Gunten<sup>5</sup>,  
Martin Preisig<sup>5</sup> and Romain Rey<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centre Hospitalier Le Vinatier, Bron, France, <sup>2</sup>INSERM, U1028; CNRS, UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, Psychiatric Disorders: from Resistance to Response Team, Lyon, France, <sup>3</sup>INSERM U1219, Bordeaux Population Health Centre Recherche (BPH), Bordeaux, France, <sup>4</sup>Memory Clinical and Research Center of Saint Etienne (CMRR), Neurology Unit, University Hospital of Saint Etienne, Saint-Etienne, France, <sup>5</sup>Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland, <sup>6</sup>INSERM, Brain Dynamics and Cognition, Lyon Neuroscience Research Center, Lyon, France

**Introduction:** Lower cognitive functioning in old age has been associated with personality traits or systemic inflammatory markers. Associations have also been found between personality traits and inflammatory markers. However, no study has explored the inter-relationships between these three components simultaneously. The present study aims to better understand the inter-relationships among personality traits, inflammatory markers, and cognitive performance in elderly individuals without dementia.

**Methods:** This study utilizes a network analysis approach, a statistical method that allows visualization of the data's unique pairwise associations. We performed a cross-sectional analysis on 720 elderly individuals without dementia, using data from Colaus|PsyColaus, a population-based study conducted in Lausanne, Switzerland. The Revised NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI-R) was used to assess personality traits, and interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and C-reactive protein (CRP) were used as peripheral inflammatory markers. Cognitive domains were investigated using the Mini-Mental State Examination (MMSE), the Verbal Fluency Test, the Stroop Test, the DO40, and the Free and Cued Selective Reminding (FCSR) test.

**Results:** Openness was associated with verbal fluency and Agreeableness with immediate free recall. In contrast, no association between inflammatory markers and personality traits or cognition was identified.

**Discussion:** In elderly individuals without dementia, a high level of Openness or Agreeableness was associated with executive functioning/semantic memory and episodic memory, respectively.

## KEYWORDS

cognition, personality, inflammation, elderly, network analysis

## 1. Introduction

Cognitive aging is characterized by a decline in cognitive functions, such as decreased memory, problem-solving competence, executive abilities, or processing speed (Harada et al., 2013). Cognitive functioning varies significantly across individuals and is associated with elderly adults' functional status and independence, presenting challenges to the healthcare system (Moritz et al., 1995; Njegovan et al., 2001). Several biological, psychosocial, and environmental factors have been linked to cognitive functioning in healthy elderly people (Hendrie et al., 2006), including personality traits and inflammation (Sartori et al., 2012; Curtis et al., 2015).

Recently, many studies have investigated the relationship between personality traits and cognitive performance (Curtis et al., 2015). Personality dimensions are often assessed according to the five-factor model (McCrae and Costa, 1987), including Neuroticism, Extraversion, Openness to experience, Agreeableness, and Conscientiousness. Numerous cross-sectional studies carried out in healthy middle-aged and elderly people revealed that individuals with higher levels of Openness tend to perform better in several cognitive domains, such as general cognitive ability (Austin et al., 2002; Booth et al., 2006; Simon et al., 2020), reasoning (Soubelet and Salthouse, 2011; Simon et al., 2020), and episodic memory (Booth et al., 2006; Soubelet and Salthouse, 2011; Aiken-Morgan et al., 2012). Similarly, a correlation between higher Conscientiousness and better cognitive performance has been found (Soubelet and Salthouse, 2011; Graham and Lachman, 2014; Simon et al., 2020). In contrast, Extraversion has been negatively associated with several cognitive abilities (Austin et al., 2002; Baker and Bichsel, 2006; Soubelet and Salthouse, 2011; Graham and Lachman, 2014; Simon et al., 2020). Several studies revealed a negative association between Neuroticism and general cognitive functioning (Jorm et al., 1993; Austin et al., 2002; Boyle et al., 2010), executive functions (Booth et al., 2006; Williams et al., 2010), and episodic memory (Jorm et al., 1993; Meier et al., 2002; Aiken-Morgan et al., 2012), while others did not (Jelicic et al., 2002; Baker and Bichsel, 2006). Finally, mixed results have been reported regarding Agreeableness (Curtis et al., 2015). Some authors observed positive associations with memory/attentional performance (Aiken-Morgan et al., 2012), whereas others found no association (Austin et al., 2002; Baker and Bichsel, 2006; Soubelet and Salthouse, 2011; Chapman et al., 2012; Curtis et al., 2015) or a negative association with reasoning and executive functions (Baker and Bichsel, 2006; Soubelet and Salthouse, 2011; Graham and Lachman, 2014; Ouanes et al., 2017).

Studies have shown inconsistent results concerning associations between systemic inflammatory markers and the evolution of cognitive functions. For example, some cross-sectional and longitudinal studies involving people without dementia found that higher levels of interleukin (IL)-6 and C-reactive protein (CRP) are associated with an increased risk for all causes of dementia (Darweesh et al., 2018) and cognitive decline. More specifically, several studies showed elevated levels of IL-6 and CRP to be associated with global cognitive decline (Weaver et al., 2002; Yaffe et al., 2003; Jordanova et al., 2007) and lower performance in executive functions (Schram et al., 2007; Trollor et al., 2012) and memory (Elwan et al., 2003; Teunissen et al., 2003; Komulainen et al., 2007; Schram et al., 2007). However, other studies failed to replicate these findings (Dik et al., 2005; Alley et al., 2008; Baune et al., 2008; Todd, 2017; Keegan et al., 2018; Fard et al., 2020).

Finally, numerous studies, primarily focusing on middle-aged adults (mean age ranging from 45.6 to 67.9 years), have assessed associations between personality traits and systemic inflammatory markers (Armon et al., 2013; Turiano et al., 2013; Allen and Laborde, 2017; Graham et al., 2018). Studies have also found that high levels of Openness and Conscientiousness are linked to lower levels of IL-6 and CRP (Armon et al., 2013; Turiano et al., 2013; Graham et al., 2018; Wright et al., 2022), whereas Neuroticism has a positive correlation with these inflammatory markers (Sutin et al., 2010; Graham et al., 2018; Wright et al., 2022). Few studies have addressed this question in healthy people over 65 years, and results have been inconsistent (Chapman et al., 2011; Möttus et al., 2013).

The present study aims to better understand the inter-relationships between personality traits, systemic inflammatory markers, and cognitive performances using a network analysis approach. This approach has been specifically developed to explore complex interactions and has recently received increased attention in psychiatric research (Fried and Cramer, 2017; Contreras et al., 2019). Network analysis provides indications to causal structure through conditional independencies and can be used to connect different scientific disciplines to each other (Borsboom et al., 2021). Thus, a network analysis was used to identify the unique pairwise associations between cognition function, personality traits, and inflammation while all other variables in the network were controlled. A better understanding of these relationships is critical to improving prevention and treatment and unraveling the mechanisms involved in cognitive functioning during aging. Since previous results on this research topic are inconsistent in people over 65, we had no strong assumptions. Thus, this study is exploratory.

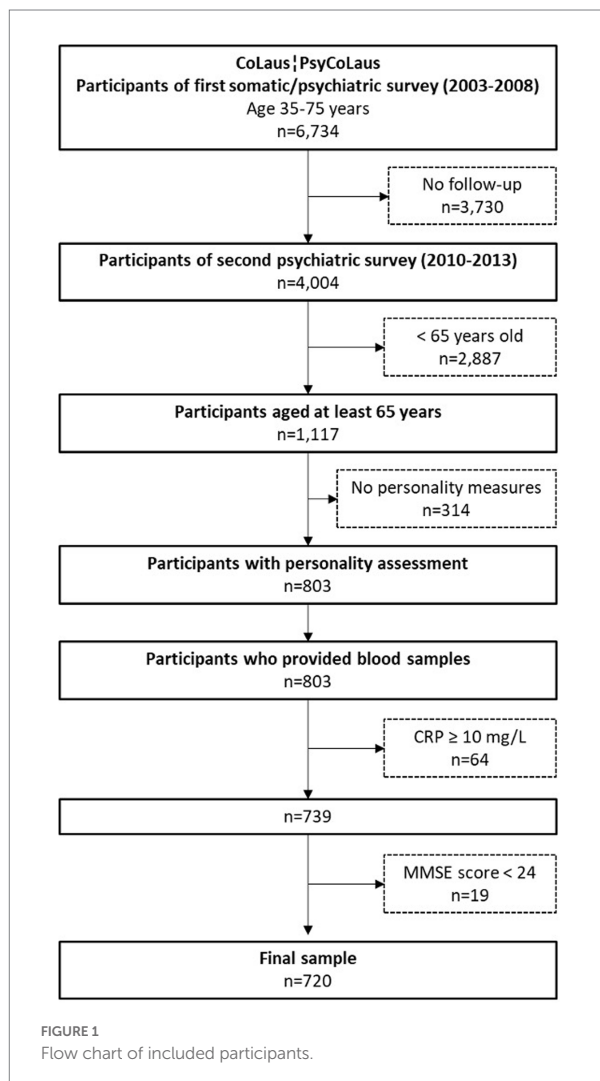
## 2. Materials and methods

### 2.1. Study design and participants

A cross-sectional analysis was conducted using data from the first follow-up of CoLaus|PsyCoLaus, a population-based cohort designed to study mental disorders and cardiovascular risk factors as well as their associations in the community (see Firmann et al., 2008; Preisig et al., 2009). The CoLaus|PsyCoLaus study took place between 2003 and 2006 and included a random sample of 6,734 participants (age range: 35–75 years) selected from the residents of Lausanne, Switzerland. The baseline somatic assessment for the CoLaus study was conducted between June 2003 and May 2006 (Firmann et al., 2008). One year later, all participants aged 35–66 were invited to participate in the PsyCoLaus, the psychiatric evaluation (Preisig et al., 2009). Afterward, between 2010 and 2013, 4,004 participants out of all invited participants took part in the first follow-up, consisting of physical and psychiatric evaluations.

### 2.2. Inclusion/exclusion criteria

The selection criteria of the sample used for the present study are presented in Figure 1. The included participants (1)



underwent a neurocognitive assessment (participants aged 65 or older), (2) completed the personality questionnaire, and (3) provided blood samples. All data used in this study were collected during the first follow-up, resulting in 803 participants. Among them, we excluded 64 participants with CRP levels  $>10$  mg/l, indicating a high likelihood of acute inflammation (Myers et al., 2004; Bell et al., 2017). Finally, individuals with an MMSE score  $< 24$ , suggesting dementia, were excluded, which resulted in a final sample size of 720 participants.

## 2.3. Ethics statement

The local Ethics Commission approved the CoLaus|PsyCoLaus study ([www.cer-vd.ch](http://www.cer-vd.ch); project number PB\_2018-00038, reference 239/09). The approval was renewed for the first (reference 33/09) and second (reference 26/14) follow-ups. The study was performed in agreement with the Helsinki Declaration and its former amendments in accordance with applicable Swiss legislation. All participants signed written informed consent.

## 2.4. Measures

### 2.4.1. Cognition

Cognitive functioning was assessed by trained master-level psychologists. The assessment included the following instruments:

- *Global cognitive performance.* Global cognitive performance was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975), the most commonly used screening tool for global cognitive impairment. MMSE scores range from 0 to 30, with a higher score indicating superior performance.
- *Memory.* Memory was assessed using the French adaptation of the Free and Cued Selective Reminding (FCSR) test (Van der Linden et al., 2004). The FCSR test includes a learning list of 16 written words presented with a semantic cue to control for memory encoding. First, participants were asked to retrieve the words spontaneously and then with the help of the semantic cue. Three trials were conducted. Finally, their free and cued delayed recall ability was examined after 30 min. Total immediate free recall scores were used in this study (the sum of three trials). Scores ranged from 0 to 48, with a higher score indicating better performance.
- *Generativity/semantic memory.* Generativity (executive functions) and semantic memory were evaluated using the Verbal Fluency Test and the letter (phonemic) and category (semantic) fluency tasks (Cardebat et al., 1990). A higher total score (the sum of the phonemic and semantic scores) indicated more advanced performance.
- *Inhibition.* Executive functions, including inhibition, were assessed using the Stroop Test (Stroop, 1935). The number of correct items during the interference condition range from 0 to 24, with a higher score indicating better performance.
- *Language abilities.* Language abilities were assessed using the DO40 picture-naming test (Deloche and Hannequin, 1997). DO40 scores range from 0 to 40, with a higher score indicating superior performance.

### 2.4.2. Personality

Personality traits were measured using the French version of the Revised NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI-R), which has been validated in Switzerland (Aluja et al., 2005). The NEO-FFI-R is a short version of the Revised NEO Personality Inventory, measuring the five factor-analytically derived personality dimensions: Neuroticism, Extraversion, Openness, Agreeableness, and Conscientiousness. Participants respond to 60 questions using a 5-point Likert scale, ranging from 1 (strongly disagree) to 5 (strongly agree). For each of the five dimensions, a score is computed by summing the scores that correspond to each category (Costa and McCrae, 1992).

### 2.4.3. Inflammation biomarkers

Serum blood samples were used to assess systemic levels of high-sensitive CRP, IL-6, IL-1 $\beta$ , and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). These markers were selected because they are implicated in key biological pathways, especially in cardiometabolic conditions (Ridker et al., 2000, 2017; Pradhan et al., 2002; Danesh et al., 2008). Moreover, they are promising candidates as peripheral inflammatory biomarkers of cognition in older adults without dementia (Li and Yu, 2017). Blood

samples were collected as part of the physical investigation, occurring approximately 1 year before the psychiatric evaluation: median length of 12 months (Interquartile range: 4.5 months). See [Supplementary material](#) for details.

#### 2.4.4. Covariates

Based on previous research ([Duivis et al., 2013](#); [Haapakoski et al., 2015](#); [Wagner et al., 2019](#)), covariates included age; self-reported sex at birth (female = 0, male = 1); education (primary = 0, secondary and higher = 1); depressive symptoms, assessed by the French version of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) ([Morin et al., 2011](#)); alcohol intake, a self-reported measure (in units) of weekly consumption; current smoking, self-reported status measure (no = 0, yes = 1); physical activity was described as occurring at least 20 min >2/week (no = 0, yes = 1); and waist-to-hip ratio (WHR). Due to age-related changes in height and body composition in older adults, WHR (a marker of visceral obesity) was considered more relevant regarding health-related risk than markers of generalized obesity, such as body mass index ([Srikanthan et al., 2009](#)).

## 2.5. Statistical analyses

### 2.5.1. Data preparation

Missing data, varying from 0.4 to 13.1%, were imputed using multivariate imputations by chained equations (MICE) ([van Buuren and Groothuis-Oudshoorn, 2011](#)). A total of 10 separate imputation data sets were created. The final data set was based on the median (for continuous variables) or the mode (for categorical variables) of the 10 imputed data sets (see [Supplementary Table 1](#)). The FCSR test scores for free recall 1, free recall 2, and free recall 3 were summed. Additionally, the phonemic verbal fluency and semantic verbal fluency scores were added. WHR was calculated by dividing waist circumference by hip circumference. We used the statistical software R (version 3.4.4) to carry out the statistical analyses. Skewed distributions of IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , CRP, CES-D, and alcohol variables were normalized using the non-paranormal transformation ([Liu et al., 2009](#)). Because the Stroop interference index, DO40, and MMSE remained highly skewed even after the non-paranormal transformation, these variables were dichotomized based on their respective median (i.e., test values < median were coded as 0; test values = median were coded as 1, corresponding to the maximum score).

### 2.5.2. Network estimation

Due to the exploratory nature of the present research, we specifically chose network analysis, which is considered an exploratory and hypothesis-generating method, providing a flexible framework for examining and visualizing the relationships among variables. In other words, network analysis can estimate complex patterns of relationships between variables. In network models, variables are considered “nodes” and “edges”; between nodes are conditional dependence relations that can be understood as partial correlations (i.e., estimates of the strength of relationships between variables after the effects of other variables in the network are controlled for). Given that our data consisted of both categorical and continuous variables, we estimated mixed graphical models (MGMs) with the R-package *mgm* ([Haslbeck and Waldorp, 2020](#)). To maximize specificity and avoid false positive findings, *mgm* uses the least absolute shrinkage and selection operator (LASSO,

[Tibshirani, 1996](#)), leading to a sparse network structure, constituting standard practice in the network literature ([Epskamp and Fried, 2018](#)). The LASSO shrinks all edge weights and sets small weights to zero. The strength of the penalty is controlled by a parameter  $\lambda$ , which we selected using the extended Bayesian information criterion (EBIC; [Foygel and Drton, 2010](#)). The EBIC has a tuning parameter  $\gamma$ , which we set to zero to estimate more edges (i.e., the network has a higher sensitivity). It is important to note that the network will be sparser than a partial correlation network that does not employ any form of regularization; setting  $\gamma$  to 0 indicates that the EBIC reduces to the standard BIC, which still prefers simple models. This statistical methodology was inspired by [Fried et al. \(2020\)](#). Two networks were estimated. The first network (Network A) consisted of 14 nodes, including cognitive variables (n = 5), personality traits (n = 5), and inflammation markers (n = 4). The second network (Network B) included additional covariates (n = 8) for a total of 22 nodes.

We used the R-package *qgraph* to visualize the network structures, where green edges represent positive associations among variables and red edges depict negative associations. We used bootstrapping routines implemented in the package *bootnet* ([Epskamp et al., 2018](#)) to gain information on the precision of edge estimates (see [Supplementary Tables 2, 3](#) and [Supplementary Figures 1, 2](#)).

## 3. Results

### 3.1. Sample characteristics

The sample included 429 females (59.6%) and 291 males (40.4%). The mean age was 71.2 years (SD = 4.6; range = 65–85). Two hundred thirty-eight participants (33.1%) had a primary education level, and 482 participants (66.9%) had a secondary education level or higher. The characteristics of the sample are described in [Table 1](#).

### 3.2. Network output

#### 3.2.1. Partial correlations among inflammatory markers

In both networks, inflammatory markers IL-6, IL-1 $\beta$ , and TNF- $\alpha$  were related, with the strongest correlations between IL-6 and TNF- $\alpha$  ( $r_s = 0.26$  and  $0.25$  in Network A and Network B, respectively), and IL-6 and IL-1 $\beta$  ( $r_s = 0.22$  and  $0.21$  in Network A and Network B, respectively). TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  were also positively associated ( $r_s = 0.13$  and  $0.11$  in Network A and Network B, respectively). However, CRP had no relationship with any other markers. These network outputs are concordant with Spearman's correlation coefficients computed on raw data ([Table 2](#)); however, we found evidence for CRP to be significantly but weakly associated with IL-6 ( $r = 0.11, p = 0.002$ ) and TNF- $\alpha$  ( $r = 0.08, p = 0.042$ ) (for a visualization of the Spearman's correlations, see [Supplementary Figure 3](#)).

#### 3.2.2. Partial correlations among personality traits

Neuroticism was negatively associated with Extraversion ( $r_s = -0.24$  and  $-0.19$  in Network A and Network B, respectively), Conscientiousness ( $r_s = -0.21$  and  $-0.17$  in Network A and Network B, respectively), and Agreeableness ( $r_s = -0.08$  and  $-0.10$  in Network A and Network B, respectively). Conscientiousness was positively

TABLE 1 Sample characteristics (n=720).

Age, mean (SD) [min – max]	71.2 (4.6) [65–85]
Self-reported sex at birth	
Female, <i>n</i> (%)	429 (59.6)
Male, <i>n</i> (%)	291 (40.4)
Ethnicity	
Caucasian, <i>n</i> (%)	704 (97.8)
Non-Caucasian, <i>n</i> (%)	16 (2.2)
Education	
Primary, <i>n</i> (%)	238 (33.1)
Secondary and higher, <i>n</i> (%)	482 (66.9)
WHR, mean (SD) [min – max]	0.90 (0.10) [0.70–1.22]
CES-D, median (1st–3rd quartiles) [min – max]	8 (4–14) [0–51]
Alcohol intake (weekly units), median (1st–3rd quartiles) [min – max]	4 (1–8) [0–48]
Current smoking	
No, <i>n</i> (%)	620 (86.1)
Yes, <i>n</i> (%)	100 (13.9)
Physically active (at least 20 min >2/week)	
No, <i>n</i> (%)	531 (73.8)
Yes, <i>n</i> (%)	189 (26.3)
MMSE (global cognitive performance), median (1st–3rd quartiles)	30 (29–30) [24–30]
MMSE recoded	
< 30, <i>n</i> (%)	242 (33.6)
= 30, <i>n</i> (%)	478 (66.4)
FCSR Total immediate free recall (memory), mean (SD) [min – max]	30.3 (6.3) [7–45]
Verbal Fluency Test (Generativity/ semantic memory), mean (SD) [min – max]	51.0 (13.7) [19–109]
Stroop (inhibition), median (1st–3rd quartiles) [min – max]	24 (23–24) [7–24]
Stroop recoded	
< 24, <i>n</i> (%)	226 (31.4)
= 24, <i>n</i> (%)	494 (68.6)
DO40 (language abilities), median (1st–3rd quartiles) [min – max]	40 (40–40) [19–40]
DO40 recoded	
< 40, <i>n</i> (%)	93 (12.9)
= 40, <i>n</i> (%)	627 (87.1)
Neuroticism, mean (SD) [min – max]	17.5 (6.8) [0–39]
Extraversion, mean (SD) [min – max]	27.2 (6.0) [6–45]
Openness, mean (SD) [min – max]	29.0 (5.6) [11–47]
Agreeableness, mean (SD) [min – max]	33.7 (5.2) [18–48]
Conscientiousness, mean (SD) [min – max]	34.7 (5.4) [15–48]
IL-6, median pg./ml (1st–3rd quartiles) [min – max]	2.57 (1.07–8.06) [0.1–931]
IL-1 $\beta$ , median pg./ml (1st–3rd quartiles) [min – max]	0.43 (0.1–1.82) [0.1–158.9]
TNF- $\alpha$ , median pg./ml (1st–3rd quartiles) [min – max]	5.00 (2.96–8.51) [0.23–420]
CRP, median mg/l (1st–3rd quartiles) [min – max]	1.60 (0.80–3.00) [0.2–9.9]

WHR, Waist-to-hip ratio; CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression scale; MMSE, Mini-Mental State Examination; FCSR, Free and Cued Selective Reminding (FCSR) test; DO40, Picture-naming test; IL-6, Interleukin-6; IL-1 $\beta$ , Interleukin-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$ , Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ; CRP, C-reactive protein; SD, standard deviation.

TABLE 2 Spearman's correlation coefficients ( $p$ -value) between the inflammatory markers.

	IL-6	IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$	CRP
IL-6	—			
IL-1 $\beta$	0.34 (< 0.001)	—		
TNF- $\alpha$	0.40 (< 0.001)	0.25 (< 0.001)	—	
CRP	0.11 (0.002)	-0.07 (0.067)	0.08 (0.042)	—

IL-6, Interleukin-6; IL-1 $\beta$ , Interleukin-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$ , Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ; CRP, C-reactive protein.

associated with Extraversion ( $r_s=0.24$  and  $0.23$  in Network A and Network B, respectively) and Agreeableness ( $r_s=0.20$  in both networks). Extraversion and Openness were also positively associated ( $r_s=0.17$  and  $0.16$  in Network A and Network B, respectively).

### 3.2.3. Partial correlations among cognitive variables

Similarly, cognitive variables were interrelated with positive associations between verbal fluency and DO40 ( $r_s=0.31$  and  $0.30$  in Network A and Network B, respectively), verbal fluency and free recall ( $r_s=0.30$  and  $0.29$  in Network A and Network B, respectively), free recall and MMSE ( $r_s=0.21$  and  $0.17$  in Network A and Network B, respectively), and verbal fluency and MMSE ( $r_s=0.08$  and  $0.10$  in Network A and Network B, respectively). In Network A (i.e., without covariates), Stroop was positively associated with DO40 ( $r=0.14$ ), free recall ( $r=0.09$ ), and verbal fluency ( $r=0.07$ ). However, Stroop-related edges disappeared when corrected for covariates (Network B).

### 3.2.4. Relationships between inflammation, cognition, and personality

Figure 2 shows the relationships between cognitive variables, personality traits, and inflammatory markers before (A) and after (B) controlling for covariates. Partial correlation matrices are reported in Tables 3, 4.

Cognition was connected to personality through Openness and Agreeableness. Openness was positively associated with verbal fluency ( $r_s=0.18$  and  $0.17$  in Network A and Network B, respectively) and the Stroop index ( $r=0.09$ ), while Agreeableness was positively connected to free recall ( $r_s=0.09$  and  $0.05$  in Network A and Network B, respectively). Although a positive association emerged between Openness and the Stroop index in Network A ( $r=0.09$ ), the link disappeared when corrected for covariates (Network B). Importantly, no relationship emerged between inflammatory markers and cognitive or personality variables.

Regarding associations with covariates (Network B), the male sex was associated with higher WHR ( $r=0.85$ ), education ( $r=0.55$ ), and alcohol intake ( $r=0.43$ ). The male sex was also associated with lower scores on free recall ( $r=-0.37$ ), Agreeableness ( $r=-0.35$ ), MMSE ( $r=-0.23$ ), and Neuroticism ( $r=-0.13$ ). Increasing age was associated with lower free recall ( $r=-0.10$ ). Education level was positively associated with free recall ( $r=0.17$ ) and verbal fluency ( $r=0.13$ ). CES-D scores were only associated with Neuroticism ( $r=0.43$ ), and CRP was positively related to WHR ( $r=0.09$ ).

Stability analysis outputs are reported in Supplementary Tables 2, 3 and Supplementary Figures 1, 2. Some edges were estimated reliably (e.g., non-zero edges in all or nearly 1,000 bootstrapped samples), but

there was considerable variability in the edge parameters across the bootstrapped models.

## 4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to assess the relationships between personality traits, inflammatory markers, and cognitive performance simultaneously. We found that the personality dimensions Openness and Agreeableness were positively associated with elevated scores on verbal fluency and episodic memory, respectively, whereas no association emerged between inflammatory markers and cognitive performance or personality traits.

### 4.1. Personality traits and cognition

Although previous studies on associations between personality traits and cognitive performance have provided inconsistent results, the observed association between Agreeableness, characterized by being trusting, sympathetic, and altruist (Costa and McCrae, 1992), and immediate free recall is consistent with the previously reported association between Agreeableness, learning, and memory in healthy elderly African Americans (Aiken-Morgan et al., 2012). This finding is also in conceptual agreement with a meta-analysis showing that higher Agreeableness could be a protective factor against Alzheimer's disease (AD) (Terracciano et al., 2014). Notably, in the present study, the link between Agreeableness and memory decreased after introducing covariates in the network, especially the male sex, which was negatively associated with both Agreeableness and free recall.

A positive association was found between Openness and inhibition according to the Stroop test. However, this association disappeared after adjusting for covariates. Furthermore, Openness was positively associated with verbal fluency, suggesting that elderly individuals with increased Openness tend to have better generativity/semantic memory performances. Our findings are in accordance with previous results in healthy elderly people (Chapman et al., 2017; Crane et al., 2020) and in patients with prodromal and mild AD (Rouch et al., 2019). In contrast, other studies did not find any association between these variables (Booth et al., 2006; Boyle et al., 2010; Williams et al., 2010). A previous article based on a partially overlapping sample derived from the same cohort found no association between Openness and verbal fluency (Ouanes et al., 2017). Different definitions of what constitutes the verbal fluency domain, potentially leading to the measure of distinct constructs, may explain the discrepant results between the two studies. For instance, Ouanes et al. used a composite score relying on the fluency

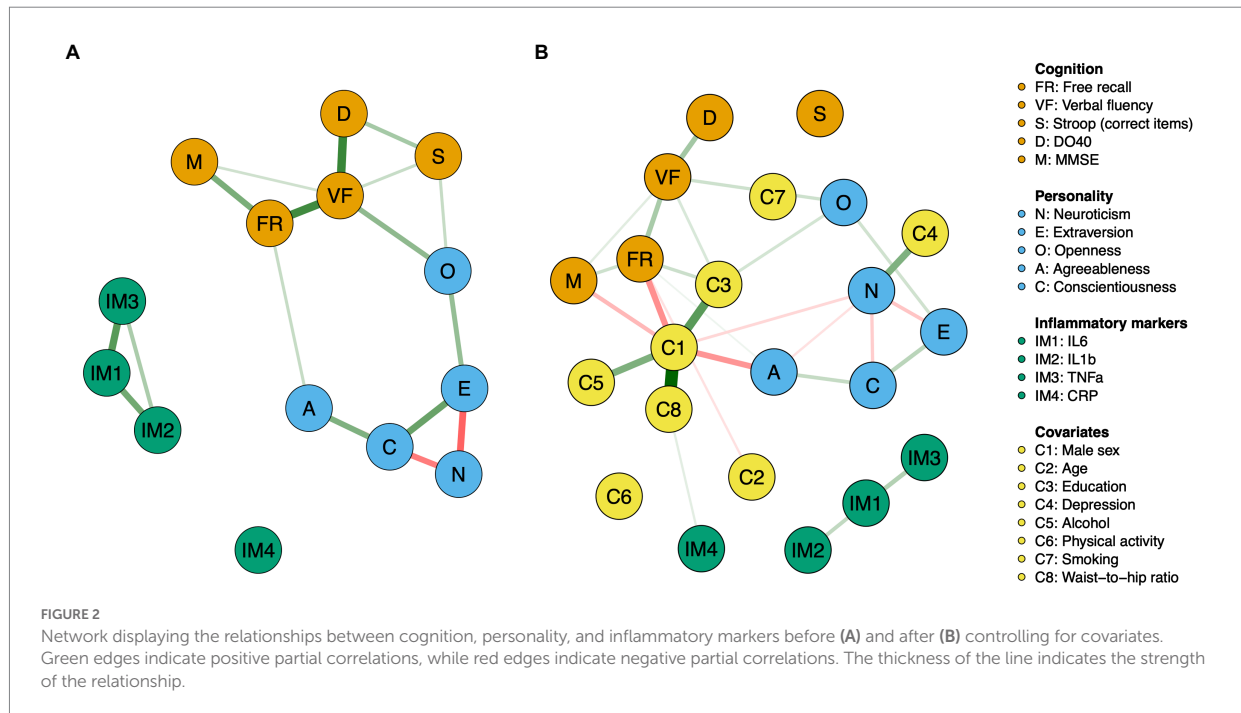


TABLE 3 Partial correlations matrix of network A (cognition, personality, and inflammatory markers).

	FR	VF	S	D	M	N	E	O	A	C	IL-6	IL-1β	TNF-α	CRP
Free Recall (FR)														
Verbal Fluency (VF)	0.30													
Stroop (S)	0.09	0.07												
DO40 (D)	0	0.31	0.14											
MMSE (M)	0.21	0.08	0	0										
Neuroticism (N)	0	0	0	0	0									
Extraversion (E)	0	0	0	0	0	-0.24								
Openness (O)	0	0.18	0.09	0	0	0	0.17							
Agreeableness (A)	0.09	0	0	0	0	-0.08	0	0						
Conscientiousness (C)	0	0	0	0	0	-0.21	0.24	0	0.20					
IL-6 (IM1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
IL-1β (IM2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.22			
TNF-α (IM3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.26	0.13		
CRP (IM4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

DO40, Picture-naming test; MMSE, Mini-Mental State Examination; IL-6, Interleukin-6; IL-1β, Interleukin-1β; TNF-α, Tumor Necrosis Factor-α; CRP, C-reactive protein; 0, for likely spurious correlations LASSO regularization led to parameter estimates of exactly zero.

task and the DO40 picture-naming test, a denomination test evaluating linguistic abilities (Deloche and Hannequin, 1997). In contrast, we used the phonemic and semantic tasks, which involve executive function and semantic memory (Crawford and Henry, 2005). The link between Openness and cognition in old age may be explained, at least in part, by the cognitive reserve hypothesis (Curtis et al., 2015), which states that some favorable environmental factors, such as cognitive engagement (e.g., cognitive activities, social activities) could protect against age-related cognitive decline (Stern, 2003, 2012; Adam et al., 2013; Andel et al., 2015). Since individuals with high Openness are more

likely to be engaged in stimulating activities across their lifespan (e.g., reading books or newspapers, working on crossword puzzles, etc.), they may have a greater cognitive reserve in old age (Curtis et al., 2015).

## 4.2. Inflammation and cognition

No association emerged between inflammatory markers and cognitive performance in our sample. This finding is consistent with previous cross-sectional studies in healthy elderly people that

TABLE 4 Partial correlations matrix of network B (cognition, personality, inflammatory markers, and covariates).

	FR	VF	S	D	M	N	E	O	A	C	IL-6	IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$	CRP	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	
Free Recall (FR)																							
Verbal Fluency (VF)	0.29																						
Stroop (S)	0	0																					
DO40 (D)	0	0.30	0																				
MMSE (M)	0.17	0.10	0	0																			
Neuroticism (N)	0	0	0	0	0																		
Extraversion (E)	0	0	0	0	0	-0.19																	
Openness (O)	0	0.17	0	0	0	0	0.16																
Agreeableness (A)	0.05	0	0	0	0	-0.10	0	0															
Conscientiousness (C)	0	0	0	0	0	-0.17	0.23	0	0.20														
IL-6 (IM1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0													
IL-1 $\beta$ (IM2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.21												
TNF- $\alpha$ (IM3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.25	0.11											
CRP (IM4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0										
Male sex (C1)	-0.37	0	0	0	-0.23	-0.13	0	0	-0.35	0	0	0	0	0									
Age (C2)	-0.10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0								
Education (C3)	0.17	0.13	0	0	0	0	0	0.14	0	0	0	0	0	0	0.55	0							
CES-D (C4)	0	0	0	0	0	0.43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
Alcohol (C5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.43	0	0	0					
Physical activity (C6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Smoking (C7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Waist-to-hip ratio (C8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.09	0.85	0	0	0	0	0	0	0	0

DO40, Picture-naming test; MMSE, Mini-Mental State Examination; IL-6, Interleukin-6; IL-1 $\beta$ , Interleukin-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$ , Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ; CRP, C-reactive protein; CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression scale; 0, for likely spurious correlations. LASSO regularization led to parameter estimates of exactly zero.

investigated associations between cognitive performance and CRP (Dik et al., 2005; Wright et al., 2006; Alley et al., 2008; Trollor et al., 2012; Fard et al., 2020), IL-1 (Wright et al., 2006; Baune et al., 2008; Trollor et al., 2012; Fard et al., 2020), IL-6 (Dik et al., 2005; Alley et al., 2008; Baune et al., 2008; Fard et al., 2020) or TNF- $\alpha$  (Yaffe et al., 2003; Baune et al., 2008; Fard et al., 2020). However, our study contrasts with other studies that have reported positive associations in comparable samples (Weaver et al., 2002; Yaffe et al., 2003; Ravaglia et al., 2005; Wright et al., 2006; Schram et al., 2007; Trollor et al., 2012; Todd, 2017).

Several hypotheses have been advanced to explain the heterogeneous results regarding the relationship between inflammation and cognitive decline. While some authors suggest that inflammatory processes are linked with cognition in old age (Sartori et al., 2012), others argue that the role of inflammation in cognitive decline could be restricted to pathology (e.g., AD) (Todd, 2017). Indeed, most of the observed relationships between inflammation and cognition may be due to incident dementia rather than early subtle age-related cognitive decline (Alley et al., 2008).

#### 4.3. Personality traits and inflammation

Likewise, no associations emerged between inflammatory markers and personality traits, which contrasts with a meta-analysis of six studies including samples of different ages (mean age  $\pm$  SD: from  $39.3 \pm 14.7$  to  $72.8 \pm 6.7$ ) (Luchetti et al., 2014). The meta-analytic results revealed negative associations between Conscientiousness and both CRP and IL-6. Furthermore, the meta-analytic results indicate negative associations of Openness with CRP. Notably, these associations did not vary across age. Our results also differ from previous research by Wagner et al. (2019) which reported significant associations between Extraversion, Openness, Conscientiousness, and IL-6 levels. The discrepancies between the two studies might be explained by differences in sample size and sample characteristics (the mean age is approximately 13 years younger in their study).

Only two studies have investigated the personality-inflammation association in people over 65 years of age (Chapman et al., 2011; Möttus et al., 2013). Chapman et al. found Conscientiousness and Openness to be negatively associated with IL-6 across three measurements taken over 34 weeks (Chapman et al., 2011), whereas Möttus et al., using a cross-sectional design, did not find any correlation (Möttus et al., 2013). These inconsistent results may be related to methodological aspects. Similar to our study, Möttus et al. controlled for acute inflammation by excluding participants with a CRP of  $>10$  m/l. One might hypothesize that the exclusion of these participants has concomitantly led to the exclusion of participants with high IL-6 levels (given that CRP production is induced by that cytokine) (Castell et al., 1990; Yap et al., 1991; Calabró et al., 2003), which reduced sensitivity. Moreover, Möttus et al. have reported inconsistent cross-sectional results between personality and inflammation, depending on the personality assessment tool. While they found a negative association between Conscientiousness and CRP when personality was assessed using the International Personality Item Pool (IPIP) instrument, no association was observed with the NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI). This finding is consistent with our results since the NEO-FFI and the presently used NEO-FFI-R rely on the same model structure (McCrae and Costa, 2004).

## 5. Limitations

Several limitations should be considered when interpreting the results of the present study. First, we used a cross-sectional design that did not allow us to establish the direction of the established associations. Second, our cohort consists of an urban sample from a high-income country. Considering the high global cognitive level in such a sample (with 66.4% of participants reaching the maximal MMSE score of 30), our cognitive tests may have lacked sensitivity in detecting subtle cognitive deficits due to ceiling effects. This could explain why we observed larger cognitive associations with the verbal fluency task, a test that was not constrained by a ceiling effect. Third, blood samples were collected as part of the physical investigation, which occurred approximately 1 year before the psychiatric evaluation. Although personality traits and cognitive functioning are rather stable measures, especially during such a short period of time, it is possible that this time lag slightly diminished the size of the associations between inflammation markers and the variables assessed in the psychiatric evaluation.

## 6. Conclusion

Using a network analysis approach, we bring new insight regarding inter-relationships between cognition, personality, inflammation, and covariates. In elderly people without dementia, our findings suggest that personality is associated with cognitive abilities. In particular, individuals with a high degree of Openness exhibit better executive functioning, or semantic memory, while those with a high degree of Agreeableness are characterized by greater episodic memory abilities.

## Data availability statement

The data analyzed in this study is subject to the following licenses/restrictions: the data of CoLaus|PsyCoLaus study used in this article cannot be fully shared as they contain potentially sensitive personal information on participants. According to the Ethics Committee for Research of the Canton of Vaud, transferring or directly sharing this data would be a violation of the Swiss legislation aiming to protect the personal rights of participants. However, non-identifiable, individual-level data are available for all interested researchers, who meet the criteria for access to confidential data sharing, from the CoLaus|PsyCoLaus Datacenter (CHUV, Lausanne, Switzerland). Any researcher affiliated to an academic institution or a private research company who complies with the CoLaus|PsyCoLaus study standards for the submission of a research project can electronically submit a research application to [research.colaus@chuv.ch](mailto:research.colaus@chuv.ch) or [research.psycolaus@chuv.ch](mailto:research.psycolaus@chuv.ch). Proposals requiring baseline data only, will be evaluated by the baseline (local) Scientific Committee SC of the CoLaus and PsyCoLaus studies. Proposals requiring follow-up data will be evaluated by the follow-up (multicentric) SC of the CoLaus|PsyCoLaus cohort study. Detailed instructions for gaining access to the CoLaus|PsyCoLaus data used in this study are available at [www.colaus-psycolaus.ch/professionals/how-to-collaborate/](http://www.colaus-psycolaus.ch/professionals/how-to-collaborate/). Requests to access these datasets should be directed to [research.colaus@chuv.ch](mailto:research.colaus@chuv.ch) or [research.psycolaus@chuv.ch](mailto:research.psycolaus@chuv.ch).

## Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by the institutional Ethics Committee of the University of Lausanne, which afterwards became the Ethics Commission of the Canton of Vaud ([www.Cer-vd.ch](http://www.Cer-vd.ch)) approved the baseline CoLaus|PsyColaustudy (reference 16/03). The approval was renewed for the first (reference 33/09) and the second (reference 26/14) follow-ups. The study was performed in agreement with the Helsinki declaration and its former amendments, and in accordance with the applicable Swiss legislation. All participants signed a written informed consent. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

## Author contributions

TB, L-FL, IR, MT, J-MD, AvG, MP, and RR: conception and design of the study. TB, L-FL, RR, IR, and J-MD: data analysis/interpretation. TB, L-FL and RR: drafting the article. TB, L-FL, IR, MT, J-MD, M-PS, Td'A, AvG, MP, and RR: revising the article. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

## Funding

The CoLaus|PsyColaustudy is supported by research grants from GlaxoSmithKline, the Faculty of Biology and Medicine of the University of Lausanne, and the Swiss National Science Foundation (grants 3200B0-105993, 3200B0-118308, 33CS30-122661, 33CS30-139468, 33CS30-148401, 33CS30\_177535, and 3247730\_204523) and

## References

- Adam, S., Bonsang, E., Grotz, C., and Perelman, S. (2013). Occupational activity and cognitive reserve: implications in terms of prevention of cognitive aging and Alzheimer's disease. *Clin. Interv. Aging* 8, 377–390. doi: 10.2147/CLIA.S39921
- Aiken-Morgan, A. T., Bichsel, J., Allaire, J. C., Savla, J., Edwards, C. L., and Whitfield, K. E. (2012). Personality as a source of individual differences in cognition among older African Americans. *J. Res. Personal.* 46, 465–471. doi: 10.1016/j.jrp.2012.04.006
- Allen, M. S., and Laborde, S. (2017). Five factor personality traits and inflammatory biomarkers in the English longitudinal study of aging. *Personal. Individ. Differ.* 111, 205–210. doi: 10.1016/j.paid.2017.02.028
- Alley, D. E., Crimmins, E. M., Karlamangla, A., Hu, P., and Seeman, T. E. (2008). Inflammation and rate of cognitive change in high-functioning older adults. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 63, 50–55. doi: 10.1093/geronb/63.1.50
- Aluja, A., García, O., Rossier, J., and García, L. F. (2005). Comparison of the NEO-FFI, the NEO-FFI-R and an alternative short version of the NEO-PI-R (NEO-60) in Swiss and Spanish samples. *Personal. Individ. Differ.* 38, 591–604. doi: 10.1016/j.paid.2004.05.014
- Andel, R., Silverstein, M., and Kåreholt, I. (2015). The role of midlife occupational complexity and leisure activity in late-life cognition. *J. Gerontol. Ser. B* 70, 314–321. doi: 10.1093/geronb/70.3.314
- Armon, G., Melamed, S., Shirom, A., Berliner, S., and Shapira, I. (2013). The associations of the five factor model of personality with inflammatory biomarkers: A four-year prospective study. *Personal. Individ. Differ.* 54, 750–755. doi: 10.1016/j.paid.2012.11.035
- Austin, E. J., Deary, I. J., Whiteman, M. C., Fowkes, F. G. R., Pedersen, N. L., Rabbitt, P., et al. (2002). Relationships between ability and personality: does intelligence contribute positively to personal and social adjustment? *Personal. Individ. Differ.* 32, 1391–1411. doi: 10.1016/S0191-8869(01)00129-5
- Baker, T. J., and Bichsel, J. (2006). Personality predictors of intelligence: differences between young and cognitively healthy older adults. *Personal. Individ. Differ.* 41, 861–871. doi: 10.1016/j.paid.2006.02.017
- Baune, B. T., Ponath, G., Golledge, J., Varga, G., Arolt, V., Rothermundt, M., et al. (2008). Association between IL-8 cytokine and cognitive performance in an elderly general population—the MEMO-study. *Neurobiol. Aging* 29, 937–944. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.12.003
- Bell, J. A., Kivimäki, M., Bullmore, E. T., Steptoe, A., and Carvalho, L. A. (2017). Repeated exposure to systemic inflammation and risk of new depressive symptoms among older adults. *Transl. Psychiatry* 7:e1208–e1208. doi: 10.1038/tp.2017.155
- Booth, J., Schinka, J., Brown, L., Mortimer, J., and Borenstein (Graves), A. (2006). Five-factor personality dimensions, mood states, and cognitive performance in older adults. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 28, 676–683. doi: 10.1080/13803390590954209
- Borsboom, D., Deserno, M. K., Rhemtulla, M., Epskamp, S., Fried, E. I., McNally, R. J., et al. (2021). Network analysis of multivariate data in psychological science. *Nat. Rev. Methods Primer* 1:58. doi: 10.1038/s43586-021-00055-w
- Boyle, L. L., Lyness, J. M., Duberstein, P. R., Karuz, J., King, D. A., Messing, S., et al. (2010). Trait neuroticism, depression, and cognitive function in older primary care patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 18, 305–312. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181c2941b
- Calabró, P., Willerson, J. T., and Yeh, E. T. H. (2003). Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 108, 1930–1932. doi: 10.1161/01.CIR.0000096055.62724.C5
- Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., and Joannette, Y. (1990). Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux: performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude. *Acta Neurol. Belg.* 90, 207–217.

the Swiss Personalized Health Network (project: Swiss Ageing Citizen Reference).

## Acknowledgments

The authors would like to thank all the participants who volunteered in the Colaustudy. We also thank all the investigators involved in the Colaustudy project, which made the current study possible.

## Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

## Supplementary material

The Supplementary material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2023.1093323/full#supplementary-material>

- Castell, J. V., Gómez-Iechón, M. J., David, M., Fabra, R., Trullenque, R., and Heinrich, P. C. (1990). Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 12, 1179–1186. doi: 10.1002/hep.1840120517
- Chapman, B. P., Benedict, R. H., Lin, F., Roy, S., Federoff, H. J., and Mapstone, M. (2017). Personality and performance in specific neurocognitive domains among older persons. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 25, 900–908. doi: 10.1016/j.jagp.2017.03.006
- Chapman, B. P., Duberstein, P., Tindle, H. A., Sink, K. M., Robbins, J., Tancredi, D. J., et al. (2012). Personality predicts cognitive function over seven years in older persons. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 20, 612–621. doi: 10.1097/JGP.0b013e31822cc9cb
- Chapman, B. P., van Wijngaarden, E., Seplaki, C. L., Talbot, N., Duberstein, P., and Moynihan, J. (2011). Openness and conscientiousness predict 34-SSweek patterns of Interleukin-6 in older persons. *Brain Behav. Immun.* 25, 667–673. doi: 10.1016/j.bbi.2011.01.003
- Contreras, A., Nieto, I., Valiente, C., Espinosa, R., and Vazquez, C. (2019). The study of psychopathology from the network analysis perspective: A systematic review. *Psychother. Psychosom.* 88, 71–83. doi: 10.1159/000497425
- Costa, P. T., and McCrae, R. R. (1992). *NEO PI-R professional manual: revised NEO personality inventory (NEO PI-R) and NEO five-factor inventory (NEO-FFI)*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Crane, N. T., Hayes, J. M., Viviano, R. P., Bogg, T., and Damoiseaux, J. S. (2020). Resting-state functional brain connectivity in a predominantly African-American sample of older adults: exploring links among personality traits, cognitive performance, and the default mode network. *Personal. Neurosci.* 3:e3. doi: 10.1017/pen.2020.4
- Crawford, J. R., and Henry, J. D. (2005). "Assessment of executive function" in *Effectiveness of rehabilitation for cognitive deficits*. eds. P. W. Halligan and D. T. Wade (Oxford, UK: Oxford University Press)
- Curtis, R. G., Windsor, T. D., and Soubelet, A. (2015). The relationship between Big-5 personality traits and cognitive ability in older adults – a review. *Aging Neuropsychol. Cogn.* 22, 42–71. doi: 10.1080/13825585.2014.888392
- Danesh, J., Kaptoge, S., Mann, A. G., Sarwar, N., Wood, A., Angleman, S. B., et al. (2008). Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med.* 5:e78. doi: 10.1371/journal.pmed.0050078
- Darweesh, S. K. L., Wolters, F. J., Ikram, M. A., de Wolf, F., Bos, D., and Hofman, A. (2018). Inflammatory markers and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 14, 1450–1459. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.014
- Deloche, G., and Hannequin, D. (1997). *Deloche G, Hannequin D: Test de dénomination orale d'images (DO-80)*. Paris, Centre de Psychologie Appliquée, 1997.
- Dik, M. G., Jonker, C., Hack, C. E., Smit, J. H., Comijs, H. C., and Eikelenboom, P. (2005). Serum inflammatory proteins and cognitive decline in older persons. *Neurology* 64, 1371–1377. doi: 10.1212/01.WNL.0000158281.08946.68
- Duijs, H. E., Vogelzangs, N., Kupper, N., de Jonge, P., and Penninx, B. W. J. H. (2013). Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: findings from the Netherlands study of depression and anxiety (NESDA). *Psychoneuroendocrinology* 38, 1573–1585. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.01.002
- Elwan, O., Madkour, O., Elwan, F., Mostafa, M., Abbas Helmy, A., Abdel-Naseer, M., et al. (2003). Brain aging in normal Egyptians: cognition, education, personality, genetic and immunological study. *J. Neurol. Sci.* 211, 15–22. doi: 10.1016/s0022-510x(03)00032-7
- Epskamp, S., Borsboom, D., and Fried, E. I. (2018). Estimating psychological networks and their accuracy: A tutorial paper. *Behav. Res. Methods* 50, 195–212. doi: 10.3758/s13428-017-0862-1
- Epskamp, S., and Fried, E. I. (2018). A tutorial on regularized partial correlation networks. *Psychol. Methods* 23, 617–634. doi: 10.1037/met0000167
- Fard, M. T., Cribb, L., Nolidin, K., Savage, K., Wesnes, K., and Stough, C. (2020). Is there a relationship between low-grade systemic inflammation and cognition in healthy people aged 60–75 years? *Behav. Brain Res.* 383:112502. doi: 10.1016/j.bbr.2020.112502
- Firmann, M., Mayor, V., Vidal, P. M., Bochud, M., Pécoud, A., Hayoz, D., et al. (2008). The CoLaus study: a population-based study to investigate the epidemiology and genetic determinants of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *BMC Cardiovasc. Disord.* 8:6. doi: 10.1186/1471-2261-8-6
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Foygel, R., and Drton, M. (2010). "Extended Bayesian information criteria for Gaussian graphical models" in *Advances in neural information processing systems*. (New York: Curran Associates, Inc.)
- Fried, E. I., and Cramer, A. O. J. (2017). Moving forward: challenges and directions for psychopathological network theory and methodology. *Perspect. Psychol. Sci.* 12, 999–1020. doi: 10.1177/1745691617705892
- Fried, E. I., Stockert, S., Von, Haslbeck, J. M. B., Lamers, F., Schoevers, R. A., and Penninx, B. W. J. H. (2020). Using network analysis to examine links between individual depressive symptoms, inflammatory markers, and covariates. *Psychol. Med.* 50, 2682–2690. doi: 10.1017/S0033291719002770
- Graham, E. K., Bastarache, E. D., Milad, E., Turiano, N. A., Cotter, K. A., and Mroczek, D. K. (2018). Physical activity mediates the association between personality and biomarkers of inflammation. *SAGE Open Med.* 6:2050312118774990. doi: 10.1177/2050312118774990
- Graham, E. K., and Lachman, M. E. (2014). Personality traits, facets and cognitive performance: age differences in their relations. *Personal. Individ. Differ.* 59, 89–95. doi: 10.1016/j.paid.2013.11.011
- Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K. P., Alenius, H., and Kivimäki, M. (2015). Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav. Immun.* 49, 206–215. doi: 10.1016/j.bbi.2015.06.001
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., and Triebel, K. (2013). Normal cognitive aging. *Clin. Geriatr. Med.* 29, 737–752. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.002
- Haslbeck, J. M. B., and Waldorp, L. J. (2020). Mgm: estimating time-varying mixed graphical models in high-dimensional data. *J. Stat. Softw.* 93, 1–46. doi: 10.18637/jss.v093.i08
- Hendrie, H. C., Albert, M. S., Butters, M. A., Gao, S., Knopman, D. S., Launer, L. J., et al. (2006). The NIH cognitive and emotional health project: report of the critical evaluation study committee. *Alzheimers Dement.* 2, 12–32. doi: 10.1016/j.jalz.2005.11.004
- Jelicic, M., Bosma, H., Ponds, R. W. H. M., Van Boxtel, M. P. J., Houx, P. J., and Jolles, J. (2002). Neuroticism does not affect cognitive functioning in later life. *Exp. Aging Res.* 29, 73–78. doi: 10.1080/0361073030303704
- Jordanova, V., Stewart, R., Davies, E., Sherwood, R., and Prince, M. (2007). Markers of inflammation and cognitive decline in an African-Caribbean population. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 22, 966–973. doi: 10.1002/gps.1772
- Jorm, A. F., Mackinnon, A. J., Christensen, H., Henderson, S., Scott, R., and Korten, A. (1993). Cognitive functioning and neuroticism in an elderly community sample. *Personal. Individ. Differ.* 15, 721–723. doi: 10.1016/0191-8869(93)90013-S
- Keegan, A. P., Paris, D., Luis, C. A., Abdullah, L., Ait-Ghezala, G., Beaulieu-Abdelahad, D., et al. (2018). Plasma cytokine IL-6 levels and subjective cognitive decline: preliminary findings: plasma cytokine IL-6 levels. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 33, 358–363. doi: 10.1002/gps.4752
- Komulainen, P., Lakka, T. A., Kivipelto, M., Hassinen, M., Penttilä, I. M., Helkala, E.-L., et al. (2007). Serum high sensitivity C-reactive protein and cognitive function in elderly women. *Age Ageing* 36, 443–448. doi: 10.1093/ageing/afm051
- Li, D., and Yu, F. (2017). Peripheral inflammatory biomarkers and cognitive decline in older adults with and without Alzheimer's disease: A systematic review. *J. Gerontol. Nurs.* 43, 53–60. doi: 10.3928/00989134-20170519-01
- Liu, H., Lafferty, J., and Wasserman, L. (2009). The nonparanormal: semiparametric estimation of high dimensional undirected graphs. *J. Mach. Learn. Res.* 10, 2295–2328.
- Luchetti, M., Barkley, J. M., Stephan, Y., Terracciano, A., and Sutin, A. R. (2014). Five-factor model personality traits and inflammatory markers: new data and a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 50, 181–193. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.08.014
- McCrae, R. R., and Costa, P. T. (1987). Validation of the five-factor model of personality across instruments and observers. *J. Pers. Soc. Psychol.* 52, 81–90. doi: 10.1037/0022-3514.52.1.81
- McCrae, R. R., and Costa, P. T. (2004). A contemplated revision of the NEO five-factor inventory. *Personal. Individ. Differ.* 36, 587–596. doi: 10.1016/S0191-8869(03)00118-1
- Meier, B., Perrig-Chiello, P., and Perrig, W. (2002). Personality and memory in old age. *Aging Neuropsychol. Cogn.* 9, 135–144. doi: 10.1076/0954-92.135.9544
- Morin, A. J. S., Moullec, G., Maiano, C., Layet, L., Just, J.-L., and Ninot, G. (2011). Psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) in French clinical and nonclinical adults. *Rev. D'Épidémiologie Santé Publique* 59, 327–340. doi: 10.1016/j.respe.2011.03.061
- Moritz, D. J., Kasl, S. V., and Berkman, L. F. (1995). Cognitive functioning and the incidence of limitations in activities of daily living in an elderly community sample. *Am. J. Epidemiol.* 141, 41–49. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117344
- Möttus, R., Luciano, M., Starr, J. M., Pollard, M. C., and Deary, I. J. (2013). Personality traits and inflammation in men and women in their early 70s: the Lothian birth cohort 1936 study of healthy aging. *Psychosom. Med.* 75, 11–19. doi: 10.1097/PSY.0b013e31827576cc
- Myers, G. L., Rifai, N., Tracy, R. P., Roberts, W. L., Alexander, R. W., Biasucci, L. M., et al. (2004). CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. *Circulation* 110:e545–e549. doi: 10.1161/01.CIR.0000148980.87579.5E
- Njegovan, V., Hing, M. M., Mitchell, S. L., and Molnar, F. J. (2001). The hierarchy of functional loss associated with cognitive decline in older persons. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 56, M638–M643. doi: 10.1093/gerona/56.10.m638
- Ouanes, S., Castela, E., von Gunten, A., Vidal, P. M., Preisig, M., and Popp, J. (2017). Personality, cortisol, and cognition in non-demented elderly subjects: results from a population-based study. *Front. Aging Neurosci.* 9:e00063. doi: 10.3389/fnagi.2017.00063
- Pradhan, A. D., Manson, J. E., Rossouw, J. E., Siscovick, D. S., Mouton, C. P., Rifai, N., et al. (2002). Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's health initiative observational study. *JAMA* 288, 980–987. doi: 10.1001/jama.288.8.980

- Preisig, M., Waeber, G., Vollenweider, P., Bovet, P., Rothen, S., Vandeleur, C., et al. (2009). The PsyCoLaus study: methodology and characteristics of the sample of a population-based survey on psychiatric disorders and their association with genetic and cardiovascular risk factors. *BMC Psychiatry* 9:9. doi: 10.1186/1471-244X-9-9
- Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Brunetti, N., Martelli, M., Servadei, L., et al. (2005). Serum C-reactive protein and cognitive function in healthy elderly Italian community dwellers. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 60, 1017–1021. doi: 10.1093/gerona/60.8.1017
- Ridker, P. M., Everett, B. M., Thuren, T., MacFadyen, J. G., Chang, W. H., Ballantyne, C., et al. (2017). Antiinflammatory therapy with Canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.* 377, 1119–1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
- Ridker, P. M., Hennekens, C. H., Buring, J. E., and Rifai, N. (2000). C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 342, 836–843. doi: 10.1056/NEJM200003233421202
- Rouch, I., Padovan, C., Pongan, E., Boublay, N., Laurent, B., Dorey, J.-M., et al. (2019). Personality traits are related to selective cognitive impairment in early Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 71, 1153–1162. doi: 10.3233/JAD-190459
- Sartori, A. C., Vance, D. E., Slater, L. Z., and Crowe, M. (2012). The impact of inflammation on cognitive function in older adults: implications for health care practice and research. *J. Neurosci. Nurs.* 44, 206–217. doi: 10.1097/JNN.0b013e3182527690
- Schram, M. T., Euser, S. M., De Craen, A. J. M., Witteman, J. C., Frälich, M., Hofman, A., et al. (2007). Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age: inflammation and cognitive decline. *J. Am. Geriatr. Soc.* 55, 708–716. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01159.x
- Simon, S. S., Lee, S., and Stern, Y. (2020). Personality-cognition associations across the adult lifespan and potential moderators: results from two cohorts. *J. Pers.* 88, 1025–1039. doi: 10.1111/jopy.12548
- Soubelet, A., and Salthouse, T. A. (2011). Personality-cognition relations across adulthood. *Dev. Psychol.* 47, 303–310. doi: 10.1037/a0021816
- Srikanthan, P., Seeman, T. E., and Karlamangla, A. S. (2009). Waist-hip-ratio as a predictor of all-cause mortality in high-functioning older adults. *Ann. Epidemiol.* 19, 724–731. doi: 10.1016/j.annepidem.2009.05.003
- Stern, Y. (2003). The concept of cognitive reserve: A catalyst for research. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 25, 589–593. doi: 10.1076/jcen.25.5.589.14571
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 11, 1006–1012. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* 18, 643–662. doi: 10.1037/h0054651
- Sutin, A. R., Terracciano, A., Deiana, B., Naitza, S., Ferrucci, L., Uda, M., et al. (2010). High neuroticism and low conscientiousness are associated with interleukin-6. *Psychol. Med.* 40, 1485–1493. doi: 10.1017/S0033291709992029
- Terracciano, A., Sutin, A. R., An, Y., O'Brien, R. J., Ferrucci, L., Zonderman, A. B., et al. (2014). Personality and risk of Alzheimer's disease: new data and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 10, 179–186. doi: 10.1016/j.jalz.2013.03.002
- Teunissen, C. E., van Boxtel, M. P. J., Bosma, H., Bosmans, E., Delanghe, J., De Bruijn, C., et al. (2003). Inflammation markers in relation to cognition in a healthy aging population. *J. Neuroimmunol.* 134, 142–150. doi: 10.1016/S0165-5728(02)00398-3
- Tibshirani, R. (1996). Regression shrinkage and selection via the Lasso. *J. R. Stat. Soc. Ser. B Methodol.* 58, 267–288. doi: 10.1111/j.2517-6161.1996.tb02080.x
- Todd, M. A. (2017). Inflammation and cognition in older adults: evidence from Taiwan. *Biodemography Soc. Biol.* 63, 309–323. doi: 10.1080/19485565.2017.1403305
- Trollor, J. N., Smith, E., Agars, E., Kuan, S. A., Baune, B. T., Campbell, L., et al. (2012). The association between systemic inflammation and cognitive performance in the elderly: the Sydney memory and ageing study. *Age* 34, 1295–1308. doi: 10.1007/s11357-011-9301-x
- Turiano, N. A., Mroczek, D. K., Moynihan, J., and Chapman, B. P. (2013). Big 5 personality traits and interleukin-6: evidence for “healthy neuroticism” in a US population sample. *Brain Behav. Immun.* 28, 83–89. doi: 10.1016/j.bbi.2012.10.020
- van Buuren, S., and Groothuis-Oudshoorn, K. (2011). Mice: multivariate imputation by chained equations in R | journal of statistical software. Available at: <https://www.jstatsoft.org/article/view/v045i03> (Accessed December 26, 2022).
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., et al. (2004). *L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16)*. Marseille, France: Solal.
- Wagner, E.-Y. N., Ajdacic-Gross, V., Strippoli, M.-P. F., Gholam-Rezaee, M., Glaus, J., Vandeleur, C., et al. (2019). Associations of personality traits with chronic low-grade inflammation in a Swiss community sample. *Front. Psych.* 10:819. doi: 10.3389/fpsy.2019.00819
- Weaver, J. D., Huang, M.-H., Albert, M., Harris, T., Rowe, J. W., and Seeman, T. E. (2002). Interleukin-6 and risk of cognitive decline: MacArthur studies of successful aging. *Neurology* 59, 371–378. doi: 10.1212/WNL.59.3.371
- Williams, P. G., Suchy, Y., and Kraybill, M. L. (2010). Five-factor model personality traits and executive functioning among older adults. *J. Res. Personal.* 44, 485–491. doi: 10.1016/j.jrp.2010.06.002
- Wright, C. B., Sacco, R. L., Rundek, T. R., Delman, J. B., Rabbani, L. E., and Elkind, M. S. V. (2006). Interleukin-6 is associated with cognitive function: the northern Manhattan study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* 15, 34–38. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.08.009
- Wright, A. J., Weston, S. J., Norton, S., Voss, M., Bogdan, R., Oltmanns, T. F., et al. (2022). Prospective self- and informant-personality associations with inflammation, health behaviors, and health indicators. *Health Psychol.* 41, 121–133. doi: 10.1037/hea0001162
- Yaffe, K., Lindquist, K., Penninx, B. W., Simonsick, E. M., Pahor, M., Kritchevsky, S., et al. (2003). Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology* 61, 76–80. doi: 10.1212/01.WNL.0000073620.42047.D7
- Yap, S. H., Moshage, H. J., Hazenberg, B. P. C., Roelofs, H. M. J., Bijzet, J., Limburg, P. C., et al. (1991). Tumor necrosis factor (TNF) inhibits interleukin (IL)-1 and/or IL-6 stimulated synthesis of C-reactive protein (CRP) and serum amyloid A (SAA) in primary cultures of human hepatocytes. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Res.* 1091, 405–408. doi: 10.1016/0167-4889(91)90207-E

## Chapitre 7

### Étude 2

# Evidence for the absence of a relationship between inflammation and cognition in a cohort of 1529 individuals with bipolar disorder: a Bayesian analysis of network

This article is finalized and will be ready for submission in the near future.

Thomas Bastelica<sup>1,2,\*</sup>, Arnaud Carré<sup>3</sup>, Louis-Ferdinand Lespine<sup>1,2</sup>, Ching-Lien Wu<sup>4</sup>, Bruno Etain<sup>5</sup>, Bruno Aouizerate<sup>6</sup>, Valérie Aubin<sup>7</sup>, Raoul Belzeaux<sup>8</sup>, Caroline Dubertret<sup>9</sup>, Sebastien Gard<sup>6</sup>, Emmanuel Haffen<sup>10</sup>, Emilie Olie<sup>11</sup>, Philippe Courtet<sup>11</sup>, Christine Passerieux<sup>12</sup>, Mircea Polosan<sup>13</sup>, Raymund Schwan<sup>14</sup>, Ludovic Samalin<sup>15</sup>, Paul Roux<sup>12</sup>, Nathan Vidal<sup>12</sup>, Pierre-Michel Llorca<sup>15</sup>, Ophélie Godin<sup>4</sup>, Ryad Tamouza<sup>4</sup>, Thierry d'Amato<sup>1,2</sup>; FondaMental Advanced Center of Expertise for Bipolar Disorders (FACE-BD) collaborators; Marion Leboyer<sup>4</sup>, Romain Rey<sup>1,2</sup>

#### Abstract

Previous studies have reported variable associations between peripheral inflammatory markers and cognitive functioning in individuals with bipolar disorder (BD), with some identifying significant links while others finding no relationship. Such inconsistencies raise important questions about the role of inflammation in cognitive impairment among individuals with BD. This study aims to investigate the relationship between peripheral inflammatory markers and cognitive function in individuals with BD using a Bayesian network analysis framework. We analyzed data from a large cohort ( $n = 1529$ ) focusing on CRP and a subsample ( $n = 211$ ) that included concurrent assessments of additional cytokines including Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-alpha. A Bayesian approach was utilized to quantify uncertainty regarding the presence or absence of associations between inflammation and cognitive function. Our findings revealed no significant associations between any inflammatory markers and cognitive performance in both samples. Strong evidence was found supporting the absence of association, with network analysis indicating distinct clusters for cognitive and inflammatory variables, suggesting they function as independent constructs with limited interactions. These results challenge the hypothesized link between inflammation and cognition in BD, aligning with studies that found minimal or no associations. Our study emphasizes the importance of utilizing Bayesian methods to assess these relationships rigorously and suggests further exploration of individual differences and subgroup effects in future research.



## **Evidence for the absence of a relationship between inflammation and cognition in a cohort of 1529 individuals with bipolar disorder: a Bayesian analysis of network**

Thomas Bastelica<sup>1,2,\*</sup>, Arnaud Carré<sup>3</sup>, Louis-Ferdinand Lespine<sup>1,2</sup>, Ching-Lien Wu<sup>4</sup>, Bruno Etain<sup>5</sup>, Bruno Aouizerate<sup>6</sup>, Valérie Aubin<sup>7</sup>, Raoul Belzeaux<sup>8</sup>, Caroline Dubertret<sup>9</sup>, Sebastien Gard<sup>6</sup>, Emmanuel Haffen<sup>10</sup>, Emilie Olie<sup>11</sup>, Philippe Courtet<sup>11</sup>, Christine Passerieux<sup>12</sup>, Mircea Polosan<sup>13</sup>, Raymund Schwan<sup>14</sup>, Ludovic Samalin<sup>15</sup>, Paul Roux<sup>12</sup>, Nathan Vidal<sup>12</sup>, Pierre-Michel Llorca<sup>15</sup>, Ophélie Godin<sup>4</sup>, Ryad Tamouza<sup>4</sup>, Thierry d'Amato<sup>1,2</sup>; FondaMental Advanced Center of Expertise for Bipolar Disorders (FACE-BD) collaborators; Marion Leboyer<sup>4</sup>, Romain Rey<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>INSERM, U1028; CNRS, UMR5292; Lyon 1 University; Lyon Neuroscience Research Center, Psychiatric Disorders: from Resistance to Response Team, Lyon, France

<sup>2</sup>Bipolar Expert Centre, Le Vinatier Hospital, Bron, France

<sup>3</sup>Univ. Savoie Mont Blanc, Univ. Grenoble Alpes, LIP/PC2S, Chambéry, France,

<sup>4</sup>Université Paris-Est Créteil (UPEC), INSERM, IMRB, Translational Neuropsychiatry, AP-HP, Hôpitaux Universitaires H. Mondor, DMU IMPACT, Fédération Hospitalo-Universitaire de Médecine de Précision en Psychiatrie (FHU ADAPT), Fondation FondaMental, F-94010 Créteil, France

<sup>5</sup>AP-HP, GH Saint-Louis–Lariboisière–Fernand Widal, Pôle Neurosciences, Paris, France

<sup>6</sup>Centre Hospitalier Charles Perrens, Pôle de Psychiatrie Générale et Universitaire, Laboratoire NutriNeuro (UMR INRAE 1286), Université de Bordeaux, Bordeaux, France

<sup>7</sup>Pôle de Psychiatrie, Centre Hospitalier Princesse Grace, Monaco

<sup>8</sup>Pôle de Psychiatrie, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille, France; INT-UMR7289, CNRS Aix-Marseille Université, Marseille, France

<sup>9</sup>Université de Paris, INSERM UMR1266, AP-HP, Groupe Hospitalo-Universitaire AP-HP Nord, DMU ESPRIT, service de Psychiatrie et Addictologie, Hôpital Louis Mourier, Colombes, France

<sup>10</sup>Clinical Psychiatry Department, Treatment Resistant Depression Fundamental Expert Center, EA 481, Neurosciences, Bourgogne Franche Comté University, Besançon, France

<sup>11</sup>Department of Emergency Psychiatry and Acute Care, CHU Montpellier, IGF, Univ. Montpellier, CNRS, INSERM, Montpellier, France

<sup>12</sup>Service Hospitalo-Universitaire de psychiatrie d'adulte et d'addictologie, Centre Hospitalier de Versailles, INSERM UMR1018, DisAP-DevPsy-CESP, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Université Paris-Saclay

<sup>13</sup>Univ. Grenoble Alpes, CHU de Grenoble et des Alpes, Grenoble Institut des Neurosciences (GIN) Inserm U 1216, Grenoble, France

<sup>14</sup>Université de Lorraine, Inserm U 1114, Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes et d'Addictologie CPN Laxou, France

<sup>15</sup>CHU Clermont-Ferrand, Department of Psychiatry, University of Clermont Auvergne, UMR 6602 Institut Pascal (IP), Clermont-Ferrand, France;

\* Corresponding author: [thomas.bastelica@ch-le-vinatier.fr](mailto:thomas.bastelica@ch-le-vinatier.fr)

## 1. INTRODUCTION

Bipolar disorder (BD) is a complex psychiatric disorder associated with impairment in a broad range of cognitive domains (Bora, Yucel, & Pantelis, 2009; Robinson et al., 2006; Torres, Boudreau, & Yatham, 2007). The most affected domains include attention, verbal learning and memory, and executive functions (Bora et al., 2009; Robinson et al., 2006; Torres et al., 2007). It has been shown that these cognitive alterations predict a poorer functional status and quality of life (Baune & Malhi, 2015; Solé et al., 2017). While some cognitive alterations may ameliorate during euthymic phases, others persist during periods of symptom remission (Bora et al., 2009; Robinson et al., 2006; Torres et al., 2007), highlighting the enduring challenge posed by cognitive deficits despite conventional therapeutic approaches.

In recent decades, the understanding of the biological mechanism underlying the onset and progression of bipolar disorders has substantially increased. Accumulating evidence indicates that disturbances in the immune system may significantly contribute to the pathophysiology of the disorder (Barbosa, Machado-Vieira, Soares, & Teixeira, 2014). Indeed, individuals with bipolar disorder frequently exhibit elevated levels of peripheral inflammation, indicative of chronic low-grade systemic inflammation (Bauer & Teixeira, 2019; Dargél, Godin, Kapczinski, Kupfer, & Leboyer, 2015; Modabbernia, Taslimi, Brietzke, & Ashrafi, 2013; Muneer, 2016). This inflammatory state is characterized by increased concentrations of peripheral markers such as C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), and interleukins (ILs), including IL-4, IL-6, IL-10, and IL-1beta (Modabbernia et al., 2013; Rosenblat et al., 2015) which levels can vary across depressive, manic and euthymic phases (Sayana et al., 2017).

Inflammation may disrupt neurobiological processes regulating cognitive functions and has been therefore suggested as a potential common mechanism in the development of cognitive deficits associated with bipolar disorder (Rosenblat et al., 2015). Indeed, inflammation could alter neuroplasticity mechanisms by modifying levels of monoamines, overactivating microglia, and deregulating the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis (Fourrier, Singhal, & Baune, 2019; Van Rheenen et al., 2020). Consistently, negative correlations have been identified between CRP levels and various cognitive functions, including information processing speed, attentional abilities, immediate memory, longer reaction time (Dickerson et al., 2013; Milton et al., 2021) and executive functions (Millett et al., 2021). Furthermore, several studies have established an association between cognitive impairment and peripheral proinflammatory cytokines, such as IL-6 (Barbosa et al., 2018; Hamdani et al., 2015) and TNF- $\alpha$  (Barbosa et al., 2012; Chakrabarty, Torres, Bond, & Yatham, 2019; Doganavsargil-Baysal et al., 2013; Rahmani et al., 2021) in patients with bipolar disorder.

However, the consistency of the correlations between CRP/proinflammatory cytokines and cognitive functions remains highly variable. Such correlations are influenced by numerous factors whose precise nature remains unclear (Mario et al., 2024; Misiak et al., 2018), including environmental (i.e., education, smoking, alcohol intake, etc.), biological (i.e., sex, BMI, chronic diseases) and psychopathological influences. Such factors contribute to the intricate

interconnectedness of the relationship between inflammation and cognition, presenting a complex system.

Conventional approaches to assess clinical disorders often struggle to capture this complexity, since they do not allow for specificity in identifying interactions among these numerous, mutually influencing factors (Fried & Nesse, 2015). The network approach shows potential in accommodating such complexities, and has therefore garnered increasing attention in psychiatric research in recent years (Borsboom & Cramer, 2013; Contreras, Nieto, Valiente, Espinosa, & Vazquez, 2019). In the network analysis, variables are represented as “nodes” and the associations between them as edges. Two connected nodes are conditionally dependent given all other nodes in the network (i.e., their partial correlation is nonzero). By visualizing symptoms as interconnected nodes in a network, this approach offers a comprehensive representation of their interrelations, elucidating the conditional dependence structure of symptoms. However, most of the previous network studies have employed regularization methods to estimate the network (i.e., “the least absolute shrinkage and selection operator”; LASSO), which do not provide evidence for the null hypothesis (i.e., evidence of no effect). While this regularization method is useful for the selection of a singular optimal network structure (Epskamp & Fried, 2018), it does not allow adequate quantification of the uncertainty in favor of edge inclusion (Marsman, Huth, Waldorp, & Ntzoufras, 2022). This is problematic, as the absence of an edge could be incorrectly interpreted as conditional independence. In this light, given the heterogeneity of findings in the existing inflammation/cognition literature in bipolar disorder (Mario et al., 2024; Misiak et al., 2018) and the inability of classical inference to quantify this uncertainty, Bayesian statistics represent a step forward for deriving meaningful predictions regarding the probability of an effect (Wagenmakers et al., 2018). Recently, a Bayesian approach for estimating Gaussian Graphical Models (GGM) has been introduced in the network literature (Marsman et al., 2022; Williams, 2021), enabling the assessment of the amount of evidence supporting the existence of a connection between two nodes.

Despite the potential of the network approach, very few studies have explored the link between cognition and inflammation through this framework (Bastelica et al., 2023; Chalmers et al., 2022), and none have focused on the bipolar population. Thus, our objective is to investigate whether specific cognitive variables are linked to peripheral inflammatory markers after controlling for all other cognitive variables, inflammatory markers, and covariates using a network analysis within a Bayesian framework. Examining these relationships is critical since cognitive impairments may stem from the interactions among these mutually influencing components. To achieve this objective, we plan to use two samples: a large one comprising measurements of CRP, and a subsample drawn from the former, comprising fewer participants, characterized by the concurrent assessment of CRP and cytokines.

Given the inconsistency of the prior literature, the primary objective of this study is exploratory in nature, as we do not have specific hypotheses regarding the relationships between cognitive mechanisms, covariates, and inflammation.

## 2. MATERIAL AND METHODS

### 2.1 Cohort characteristics

This cross-sectional study encompassed a multicenter approach and included patients recruited into the FondaMental Academic Centers of Expertise for Bipolar Disorders (FACE-BD) cohort by a French national network. This Network integrates research and clinical practice into community-based outpatient psychiatric care centers in France (Henry et al., 2011). The network was set up by the FondaMental Foundation ([www.fondation-fondamental.org](http://www.fondation-fondamental.org)) and funded by the French Ministry of Research and the French Ministry of Health to build an infrastructure and provide resources to follow up a clinical cohort and perform comparative effectiveness research on a representative patient population.

### 2.2 Participants and inclusion/exclusion criteria

BD was diagnosed based on the structured clinical interview assessing DSM-IV criteria. Outpatients with type I, II, or not otherwise specified (NOS, including cyclothymia) BD who were 18–65 years of age were eligible. Only individuals who had undergone cognitive assessment were included. Exclusion criteria were: history of a central nervous system disease associated with neuropsychological problems (epilepsy, sclerosis, stroke, etc.), sensory disorders, illiteracy, non-native French language, electroconvulsive therapy in the past year.

Two sample were used in this study: Sample 1 totalizes 5383 participants. After applying the inclusion and exclusion criteria above-mentioned, the final sample included 1529 participants. Sample 2 is a subsample of the previous sample. It only includes patients who agreed to undergo additional blood samples. Sample 2 comprises 580 participants. After applying the inclusion and exclusion criteria mentioned above, the final sample included 211 participants. The selection criteria of the samples used for the present study are presented in Supplementary Figure 1 and 2).

The ethics committee (*Comité de Protection des Personnes Ile de France IX*) approved the study protocol on January 18th, 2010.

### 2.3 Cognition

Experienced psychologists administered the tests in a fixed order. Overall, testing lasted 120 minutes, including a 5–10-minute break. The standardized test battery complied with the recommendations issued by the International Society for Bipolar Disorders (Yatham et al., 2010). It included 8 tests, evaluating the following five cognitive domains:

- *Processing speed*, using the symbol search subtests from the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) version III (Wechsler, 2000)
- *Executive functions*, using the colour/word condition of the Stroop test (interference score) (Golden, 1978), the TMT (difference in score between the time of part B and A) (Godefroy,

2008) and verbal fluency (total score of semantic and phonemic conditions) (Godefroy, 2008)

- *Verbal learning*, using the California Verbal Learning Test (CVLT) (total score derived from the five initial trials of immediate recall) (Delis, Kramer, Kaplan, & Ober, 2000)
- *Working memory* with the (backward) digit span subtest from the WAIS-III (Wechsler, 2000);
- *Nonverbal reasoning* with the matrix reasoning subtests from the WAIS-III (Wechsler, 2000)

## 2.4 Inflammatory markers

### Inflammatory markers measurement

Blood samples were collected on the day during which the cognitive assessment was performed.

For Sample 1, a fasting blood sample was drawn from all patients between 7 and 9 am. Blood samples were centrifuged at 2016g for 15 min, and serum was collected and stored at -80°C. Serum levels of high-sensitivity C reactive protein (hsCRP) were measured using company kit procedures for hsCRP (Cobas8000, Roche Diagnostic, Meylan, France).

For Sample 2, additional blood samples were obtained concurrently. Five milliliters of peripheral blood were drawn by venipuncture and allowed to clot for 1 h before centrifugation (1500g, 10 min). Serum samples were stored in 0.5 mL aliquots at -80 °C and thawed on ice at the time of analysis. Serum samples were assessed for the levels of CRP, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-12/IL-23p40, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17A, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  and IFN- $\gamma$  using electrochemiluminescence (ECL)- based multiplex immunoassays (Meso Scale Discovery (MSD), Gaithersburg, MD, USA). Experiments were performed according to the manufacturer's instructions.

### Inflammatory markers selection

We limited the number of inflammatory markers included in the analysis which were selected based on available literature. According to two recent systematic reviews, we identified peripheral inflammatory markers known to be associated with cognitive impairment in individuals with BD (Mario et al., 2024; Misiak et al., 2018). Thus, only CRP, IL-6, and TNF- $\alpha$  were included in our analysis. The lower limits of detection (LLOD) of CRP (<11624.61 pg/ml) represented less than 1% of the data, with lower values set to 8219.841 pg/ml (determined by the formula  $LLOD/\sqrt{2}$ ). Approximately 13% of IL-6 values had a LLOD of <0.36 pg/ml, which were set to 0.25 pg/ml. TNF- $\alpha$  had no values below the LLOD (see Supplementary Table 1). For both samples, we excluded participants with CRP levels above 10 mg/L for sample 1 (or  $10^4$  pg/mL for sample 2) to avoid bias due to acute infection (Bell, Kivimäki, Bullmore, Steptoe, & Carvalho, 2017; de Ferranti, Gauvreau, Ludwig, Newburger, & Rifai, 2006).

## 2.5 Covariates

The demographic, lifestyle, and chronic disease-related covariates included: age, sex, smoking status (categorized as never smoker, former smoker, or current smoker), body mass index (BMI), and the general disease burden quantified by the number of currently diagnosed chronic diseases (self-reported to the physician). Patients' symptoms severity were assessed using the following mood scales: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery & Asberg, 1979) for depressive symptoms, and Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young, Biggs, Ziegler, & Meyer, 1978) for manic symptoms. The higher the score, the greater the severity.

## 2.6 Statistical analyses

The statistical software R (version 4.2.2) was used to carry out the statistical analysis (R Core Team, 2020). The R-package *easybgm* (Huth, Keetelaar, Sekulovski, van den Bergh, & Marsman, 2023), *BDgraph* (Mohammadi, Abegaz, van den Heuvel, & Wit, 2017), and *qgraph* (Epskamp, Cramer, Waldorp, Schmittmann, & Borsboom, 2012) were used for the estimation, visualization, and inferential analysis of the networks.

## 2.7 Data preparation

### 2.7.1 Outliers' management

The median absolute deviation approach was used to detect outliers (Leys, Klein, Dominicy, & Ley, 2018). This robust outlier-detection methodology enables the identification of multivariate outliers and yields more reliable outcomes in comparison to conventional techniques relying on means and standard deviations (Leys, Delacre, Mora, Lakens, & Ley, 2019). Multivariate outliers were identified and removed from Sample 1 ( $n = 221$ ) and Sample 2 ( $n = 46$ ) before conducting the analyses. As recommended by Leys et al., (2019), and due to the non-preregistered nature of our study, we have additionally reported the results inclusive of outliers, which did not alter our primary conclusions (see Supplementary Figures 3 and 4).

### 2.7.2 Missing data

Missing data accounted for 1.8% of the total observations in Sample 1 and for 1.2% of the total observations in Sample 2. To address the issue of missing data we adopted Multivariate Imputations by Chained Equations (MICE; van Buuren & Groothuis-Oudshoorn, 2011). In Sample 1, all 17 variables within the network were imputed simultaneously. Conversely, in the analysis of Sample 2, 15 variables were utilized, with demographic and lifestyle covariables acting as auxiliary variables during imputation, totaling 19 variables. To ensure robustness, the imputation process was performed across 10 multiply imputed datasets with iterations. In contrast to listwise deletion analyses, multiple imputation yields more precise, unbiased, and efficient estimates of parameters and standard errors. This imputation technique was considered appropriate based on the assumption that the missing data occurred randomly (van Ginkel, Linting, Rippe, & van Der Voort, 2020).

## 2.8 Sensitivity Analysis of CRP in Sample 1: Inclusion of elevated CRP

While excluding participants with CRP values exceeding 10 mg/L from analyses is a common practice in some studies, there has been recent discussion as to the appropriateness of this as a default methodological decision (Mac Giollabhui et al., 2020). Such exclusions may not consistently signify acute infection or injury and could inadvertently limit the generalizability and robustness of findings, particularly in fields like immunopsychiatry, where understanding the interplay between immune function and psychiatric disorders is crucial (Moriarty, Horn, Kautz, Haslbeck, & Alloy, 2021). Therefore, we address this issue by conducting analyses both with and without the inclusion of the 37 participants exhibiting CRP values  $> 10$  mg/L (see Figure 5 in the Supplemental Material).

## 2.9 Network estimation

### Bayesian analysis of networks

To avoid limitations of network analyses that relies on frequentist inference, we used Bayesian network psychometric analysis that directly addresses sources of network uncertainties. This framework allows quantifying the evidence of edge presence and absence and expresses the precision of the parameters through posterior parameter distributions (Huth, de Ron, et al., 2023; Marsman et al., 2022).

### Evidence for edge inclusion or exclusion

We specified a uniform prior on the network structure (prior edge inclusion probability (i.e., *g.prior* of 0.5). Inclusion Bayes factors ( $BF_{10}$ ) were calculated for each edge in the network by using the transformed posterior edge inclusion probability (Sekulovski et al., 2023). The Bayes Factor (BF) is used in Bayesian inference as a testing measure. Specifically, the inclusion BF indicates how much more likely the data is under the assumption that the edge is included vs. the assumption that it is excluded. To classify the strength of evidence that different edge Bayes Factors provide, we refer to Huth et al., (2023). Therefore, a  $BF_{10}$  larger than 1 indicates some evidence for edge inclusion, while a  $BF_{10}$  larger than 3 is considered weak evidence and a  $BF_{10}$  larger than 10 strong evidence for edge inclusion. Conversely,  $BF_{10}$  smaller than 1 indicates some evidence for edge exclusion, with  $BF_{10}$  smaller than 1/3 being weak and  $BF_{10}$  smaller than 1/10 being strong evidence for edge exclusion. The  $BF_{10}$  were then visualized as the edge evidence network, in which edges represent the corresponding inclusion BF with blue edges indicating strong evidence for inclusion (i.e.,  $BF_{10} > 10$ ), grey edges inconclusive evidence (i.e.,  $0.1 < BF_{10} < 10$ ), and red edges strong evidence for edge absence (i.e.,  $BF_{10} < 0.1$ ).

### Parameter estimation

Regarding the precision estimate, we set to three the degrees of freedom of the G-Wishart prior (i.e., *df.prior*) on the precision matrix (Huth, Keetelaar, et al., 2023; Mohammadi et al., 2017). Parameter estimate plot included edges with an inclusion probability larger than 0.5, eliminating

edges with an inclusion probability  $< 0.5$ . (Marsman et al., 2022; Mohammadi & Wit, 2019). Edges represent the strength of association between two variables after having controlled for the influence of all other variables in the network (i.e., partial associations).

### 3. RESULTS

#### 3.1 Descriptive statistics

The final size of Sample 1 ( $n = 1529$ ) included 598 men (39%) and 931 women (61%). Mean age was 37 years (S.D. = 29.47, range = 18–65). Mean education level was 15 (S.D. = 12.17). Detailed descriptive statistics of the sample characteristics are provided in Table 1.

**Table 1.** Descriptive characteristic of sample 1 ( $n = 1529$ )

Characteristic	Median (IQR); n (%)
<b>AGE</b>	37 (29.47)
<b>SEX</b>	
1	598 (39%)
2	931 (61%)
<b>Education</b>	15 (12.17)
<b>MADRS</b>	8 (3.14)
<b>YMRS</b>	1 (0, 4)
<b>Number of CD</b>	
0	949 (62%)
1	429 (28%)
2	130 (8.5%)
3	21 (1.4%)
<b>Smoking</b>	
0	604 (40%)
1	198 (13%)
2	727 (48%)
<b>BMI</b>	24.7 (22.3, 28.2)

CD, Chronic diseases; BMI, Body Mass Index

The final size of Sample 2 ( $n = 211$ ) included 129 men (61%) and 82 women (39%). Mean age was 33 years (S.D. = 26.42, range = 18–65). Mean education level was 15 (S.D. = 12.17). Detailed descriptive statistics of the sample characteristics are presented in Table 2.

**Table 2.** Descriptive characteristic of sample 2 ( $n = 211$ )

Characteristic	Median (IQR); n (%)
<b>AGE</b>	33 (26.42)
<b>SEX</b>	
Male	129 (61%)
Female	82 (39%)
<b>Education</b>	15 (12.17)
<b>MADRS</b>	7 (2.12)
<b>YMRS</b>	1 (0, 3)
<b>Number of CD</b>	
0	130 (62%)
1	64 (30%)
2	13 (6.2%)
3	4 (1.9%)
<b>Smoking</b>	
0	82 (39%)
1	36 (17%)
2	93 (44%)
<b>BMI</b>	23.4 (21.1, 27.0)

CD, Chronic diseases; BMI, Body Mass Index

A comparative analysis of Samples 1 and 2 revealed significant differences in several sociodemographic characteristics. Notably, the age ( $p < 0.01$ ) and sex ( $p < 0.01$ ) distributions differed significantly between the two samples. Additionally, significant differences were observed in YMRS scores ( $p = 0.048$ ) and BMI ( $p < 0.01$ ). However, no significant differences were found in education levels, CRP levels, MADRS scores, chronic disease status, or smoking status.

### 3.2 Network output

Graphical results of the network analysis (partial correlation and inclusion BF) are visualized in Figure 1 for sample 1 and in Figure 2 for sample 2. The Highest Density Intervals (HDI) for all the parameters respective for the networks are detailed in supplementary materials Figures 6 and 7.

#### Sample 1:

Edge weights ranged from  $\theta = -0.261$  (Ss-Age) to  $\theta = 0.374$  (PF1-SF1). On 136 possible edges in the network, 35 showed evidence of inclusion ( $IBF > 10$ ). CRP was positively associated with BMI ( $\theta = 0.309$ ) and Sex ( $\theta = 0.082$ ). BMI was negatively associated with SF1 ( $\theta = -0.071$ ) while sex positively related to Vlr ( $\theta = 0.335$ ) and PF1 ( $\theta = 0.092$ ) (i.e., women scored lower than men

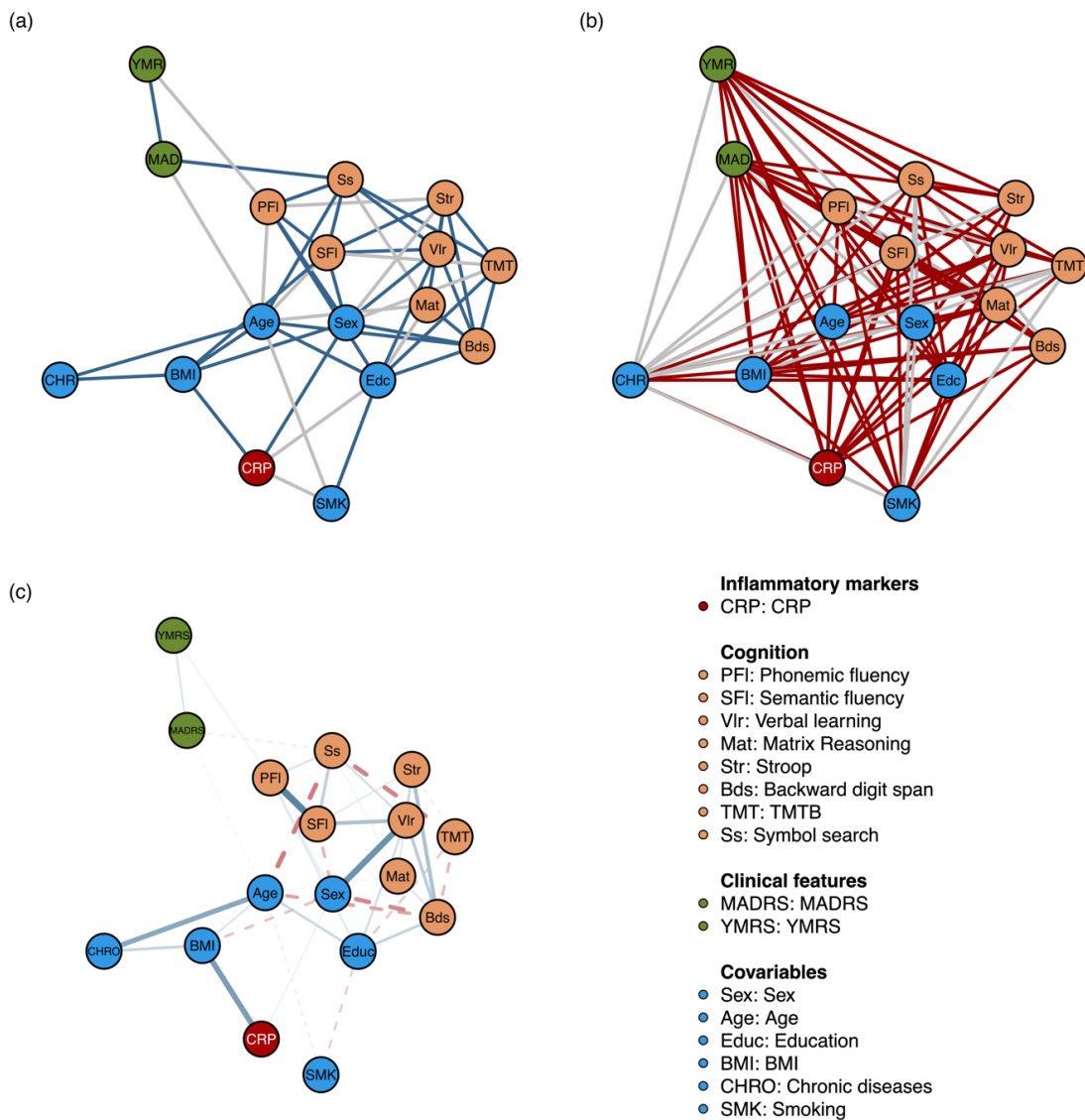
on these tests) and was negatively associated to Mat ( $\theta=-0.243$ ) and SF1 ( $\theta=-0.170$ ) (i.e., women scored higher than men on these tests). Psychopathological nodes (MADRS and YMRS scores) were grouped together and poorly connected to other domains, positioned at the periphery of the network. Sixty-seven edges showed sufficient evidence for exclusion ( $IBF < 0.1$ ), which included every link between CRP and cognitive variables. In total the network structure showed 34 edges with insufficient evidence.

**Sample 2:**

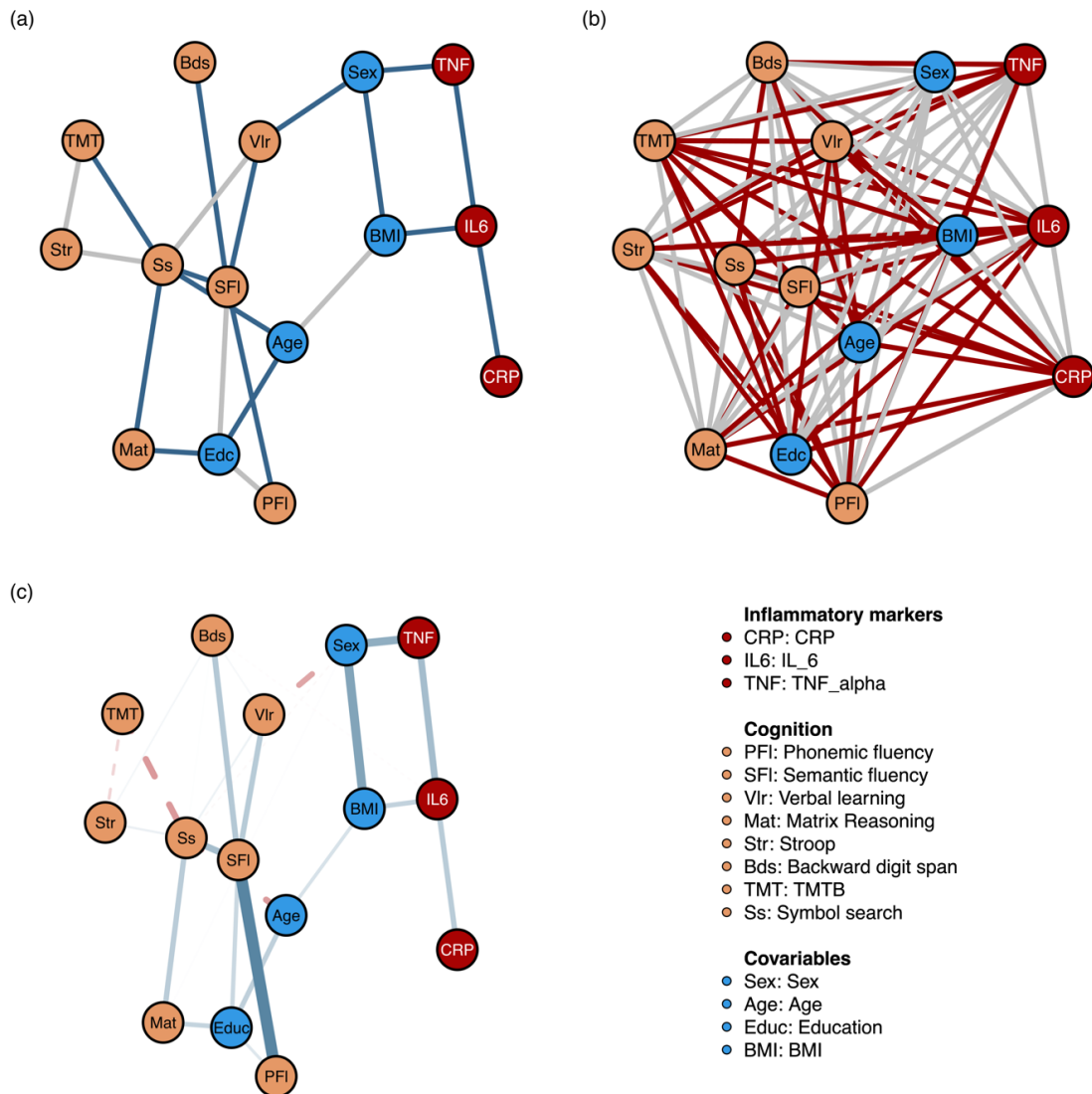
Edge weights ranged from  $\theta=-0.242$  (Flex-Ss) to  $\theta=0.425$  (PFIP-SF1). Among all the possible edges within the network ( $n = 105$ ), 15 showed evidence for inclusion ( $IBF > 10$ ). The variable Sex was positively related to TNF- $\alpha$  ( $\theta=0.299$ ) (i.e., women had higher levels of TNF- $\alpha$ ), and BMI ( $\theta=0.331$ ) (i.e., women had higher BMI) while it was negatively associated to verbal learning ( $\theta=-0.219$ ) (i.e., women scored lower than men on the verbal learning test). Some inflammatory markers were positively interrelated with high evidence supporting their relationships, such as CRP and IL6 ( $\theta=0.207$ ) and IL-6 and TNF- $\alpha$  ( $\theta=0.253$ ). Forty-five edges showed sufficient evidence for exclusion ( $IBF < 0.1$ ), which included most of the links between inflammatory markers and cognition. The 45 edges which showed insufficient evidence ( $0.1 < IBF < 10$ ) included some edges between cognition and inflammatory markers (e.g., CRP-PF1, IL-6-Mat, IL-6-Mat, TNF- $\alpha$ -SF1, TNF- $\alpha$ -Ss, TNF- $\alpha$ -Matrix), precluding definitive conclusions about the absence of association.

**Figure 1. Networks displaying the evidence of edges between CRP, cognition and covariates (top row) and the respective strength and nature of associations (bottom row).**

**a-b)** Inclusion Bayes Factor networks where edges represent inclusion Bayes Factors. Blue edges indicate evidence supporting inclusion (BF or Odds > 10), red edges indicate evidence supporting exclusion (BF or Odds < 0.1), and grey edges indicate a lack of evidence for either inclusion or exclusion ( $0.1 < \text{BF or Odds} < 10$ ). For easier reading, the evidence network was divided in two plots: a) the left plot represents edges with some degree of evidence for inclusion (BF or Odds > 1), while b) the right one represents edges with some degree of evidence for exclusion (BF or Odds < 1). **c)** The parameter-estimate plot shows all edges with an inclusion Bayes Factor larger than 1. Blue edges indicate positive partial correlations while dashed red edges indicate negative partial correlations. The thickness of the line indicates the strength of the relationship.



**Figure 2. Networks displaying the evidence of edges between inflammatory markers, cognition and covariates (top row) and the respective strength and nature of associations (bottom row). a-b) Inclusion Bayes Factor network where edges represent inclusion Bayes Factors. Blue edges indicate evidence supporting inclusion (BF or Odds > 10), red edges indicate evidence supporting exclusion (BF or Odds < 0.1), and grey edges indicate a lack of evidence for either inclusion or exclusion (0.1 < BF or Odds < 10). For easier reading, the evidence network was divided in two plots: a) the left plot represents edges with some degree of evidence for inclusion (BF or Odds > 1), while b) the right one represents edges with some degree of evidence for exclusion (BF or Odds < 1). c) The parameter-estimate plot shows all edges with an inclusion Bayes Factor larger than 1. Blue edges indicate positive partial correlations while dashed red edges indicate negative partial correlations. The thickness of the line indicates the strength of the relationship.**



#### 4. DISCUSSION

In the present study, we used network analysis within a Bayesian framework to explore the relationship between peripheral inflammatory markers and cognition. This approach enabled us to quantify uncertainty regarding the presence or absence of connections. We conducted our analysis across two samples. The first one is a large cohort focusing solely on CRP measurement. The second one is a subsample drawn from the former, comprising fewer participants, and is characterized by the concurrent assessment of CRP and cytokines selected due to their previously reported associations with cognitive functioning. Our findings did not reveal any significant association between any inflammatory markers and cognition in either sample. Moreover, we found strong evidence supporting the absence of association between most inflammatory markers and cognitive function.

In both networks, all distinct domains (i.e., cognition, inflammation, and psychopathology) were clustered together, indicating that they were independent constructs interacting with each other. More specifically, networks showed that cognition nodes were highly interconnected and shared edges with some of the covariables, notably sex, age, and education. Inflammatory markers shared few connections in the network, only with sex and BMI.

The consistency of relationships between inflammatory markers and cognitive functions in BD remains highly variable in studies, and the associations, when present, are often minimal and may lack clinical significance (Mario et al., 2024; Misiak et al., 2018). In individuals with BD, our findings contrast with prior cross-sectional research that identified such relationship (Dickerson et al., 2013; Johnsen et al., 2016; Millett et al., 2021; Milton et al., 2021), yet align with studies that found no association between cognition and CRP (Hope et al., 2015; Hoseth et al., 2016; Hua et al., 2021), TNF- $\alpha$  (Lotrich et al., 2014; Zazula et al., 2022), and IL-6 (Hope et al., 2015; Hoseth et al., 2016; Lotrich et al., 2014). It also partially align with a recent meta-analysis that showed that blood-based immune markers are not (or only very weakly) related to cognition in mood and psychotic disorders (Morrens et al., 2022).

Various hypotheses could explain the lack of association between cognition and inflammation in our samples. Firstly, inflammation was assessed through peripheral blood samples. While some research reported correlation between peripheral and central inflammatory markers (Felger et al., 2020) in patients with MDD, a recent meta-analysis reported that most studies evaluating these associations could not find any correlation (Enache, Pariante, & Mondelli, 2019). These results suggest that the link between periphery and central inflammation is not straightforward. Consistently, some authors argue that inflammatory mediators may be independently secreted in both compartments (Schmidt-Morgenroth, Michaud, Gasparini, & Avrameas, 2023) and questioned the hypothesis that central inflammation derives from an increased peripheral inflammation in MDD (Enache et al., 2019).

Secondly, association might not be present due to the cross-sectional design of the study that may not capture the link between inflammation and cognition. Indeed, in the study of Mac

Giollabhui et al., (2024) chronic inflammation was associated with cognition over time, but no significant association was observed in cross-sectional analyses. As suggested by Morrens et al., (2022), this discrepancy between studies may be due to the dimensional and dynamic nature of both processes: cognition tends to be stable and the decline tends to occur gradually, while inflammation is characterized by a high level of variability overtime.

Thirdly, the inconsistency of associations between inflammation and cognition could be partly attributed to the inherent biological heterogeneity of clinical populations. Indeed, diagnoses based on international classifications do not reflect the underlying pathophysiological heterogeneity (Mothi et al., 2019). Patients with the same diagnosis exhibit a variety of symptoms and underlying pathogenic mechanisms, which, when grouped into overall analyses, may obscure specific associations that could exist only within more homogeneous subgroups. Identifying homogeneous biological subgroups of individuals with BD might unravel relationships between inflammation and cognition.

Our study extends beyond previous studies that rely on frequentist approach by employing a Bayesian framework, which facilitates the quantification of evidence ranging from the hypothesis of no relationship (i.e.,  $H_0$ ) to the presence of a relationship (i.e.,  $H_1$ ) (Wagenmakers et al., 2018). In addition to not observing any association between cognition and inflammation, our results provide strong evidence of the absence of such association.

Moreover, while this is the first network analysis conducted on patients with BD, our results are nevertheless consistent with prior network studies investigating similar relationships in healthy elderly samples, that did not find link between cognition and CRP, IL-6 (Bastelica et al., 2023; Chalmers et al., 2022) as well as TNF- $\alpha$  (Bastelica et al., 2023). In these previous works, the authors did not identify any connection between inflammatory and cognitive nodes but could not quantify the uncertainty regarding this absence. In our larger sample, all edges except one showed strong evidence for the absence of a relationship, further supporting the lack of association between CRP and cognition. In our second sample, most of the links showed robust evidence in favor of absence of such relationship. However, some edges exhibited inconclusive evidence for absence of association between inflammatory markers and cognition, emphasizing the need for caution in interpreting the absence of relationship in this context.

Our results are especially robust regarding the absence of association between CRP and cognition. Indeed, in both networks all edges between CRP (which was assessed by distinct techniques in each sample) and cognition nodes showed strong evidence for the absence of a relationship. Moreover, this lack of association persisted even when participants with CRP levels exceeding 10 mg/L were included (Felger et al., 2020; Moriarity et al., 2021).

Thus, our innovative approach not only corroborates previous studies reporting no significant links between peripheral inflammatory markers and cognition but also allows for a more rigorous assessment of the data.

This study has several notable strengths. **First**, we used a network analysis, a statistical approach specifically developed to uncover unique shared associations in highly multivariate data, among a wide array of cognitive variables and peripheral inflammatory markers. Moreover, we used this method within the Bayesian framework which allowed us to quantify uncertainty, facilitating more robust inferences. **Second**, we used two samples, a large one including a cohort of 1500 participants comprising measurements of CRP only, and a subsample drawn from the former, with fewer participants, characterized by the concurrent assessment of various inflammatory markers. Although employing an independent sample would have enhanced the robustness of replicating our findings, the consistency of our results in both samples support their generalizability. Subsequent investigations are necessary to validate our findings in independent samples.

There are some limitations to our study. **First**, as discussed above, association might not be present due to the cross-sectional design of the study that may not capture the link between inflammation and cognition. Thus, future investigations should adopt a longitudinal approach to assess the temporal dynamics of the relationship, which may reveal previously undetected associations. **Second**, while our sample might be representative of patients in various phases of bipolar disorder, in euthymic state or with depressive symptoms, most of our participants had none or very few (hypo)manic symptoms. Therefore, our results might not be generalizable to patients with actively manic episodes. **Third**, although our results do not indicate any association between inflammatory markers and our cognitive variables, a potential role of inflammation on cognitive functions cannot be entirely excluded. Indeed, the values for all cytokines were not available or included in the network analysis due to power issues. Especially, IL-1RA was not available although an association between IL-1RA and cognitive impairment was identified by two previous systematic reviews (Mario et al., 2024; Misiak et al., 2018).

### **Conclusion**

Using network analysis within a Bayesian framework, we provide robust evidence of the absence of association between peripheral inflammatory markers and cognitive variables, challenging the hypothesized link between inflammation and cognition in bipolar disorders. Despite utilizing a comprehensive approach and analyzing data from a substantial cohort, we found no significant associations between CRP and cognitive function. This finding held consistent across both our primary large sample and a subsample with concurrent IL-6, and TNF- $\alpha$  assessments. Our study emphasizes the importance of using Bayesian methods to assess these relationships rigorously and suggests further exploration of individual differences and subgroup effects in future research.

### **Supplementary Material**

Refer to Annex 2.

**References**

- Barbosa, I. G., Ferreira, R. de A., Rocha, N. P., Mol, G. C., da Mata Chiacchio Leite, F., Bauer, I. E., & Teixeira, A. L. (2018). Predictors of cognitive performance in bipolar disorder: The role of educational degree and inflammatory markers. *Journal of Psychiatric Research, 106*, 31–37. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.09.003>
- Barbosa, I. G., Machado-Vieira, R., Soares, J. C., & Teixeira, A. L. (2014). The Immunology of Bipolar Disorder. *Neuroimmunomodulation, 21*(2–3), 117–122. <https://doi.org/10.1159/000356539>
- Barbosa, I. G., Rocha, N. P., Huguet, R. B., Ferreira, R. A., Salgado, J. V., Carvalho, L. A., ... Teixeira, A. L. (2012). Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers. *Journal of Affective Disorders, 137*(1–3), 151–155. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.12.034>
- Bastelica, T., Lespine, L.-F., Rouch, I., Tadri, M., Dorey, J.-M., Strippoli, M.-P. F., ... Rey, R. (2023). Network analysis of the associations between personality traits, cognitive functioning, and inflammatory markers in elderly individuals without dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience, 15*, 1093323. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1093323>
- Bauer, M. E., & Teixeira, A. L. (2019). Inflammation in psychiatric disorders: What comes first?: Inflammation in psychiatric disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1437*(1), 57–67. <https://doi.org/10.1111/nyas.13712>
- Baune, B. T., & Malhi, G. S. (2015). A review on the impact of cognitive dysfunction on social, occupational, and general functional outcomes in bipolar disorder. *Bipolar Disorders, 17 Suppl 2*, 41–55. <https://doi.org/10.1111/bdi.12341>
- Bell, J. A., Kivimäki, M., Bullmore, E. T., Steptoe, A., & Carvalho, L. A. (2017). Repeated exposure to systemic inflammation and risk of new depressive symptoms among older adults. *Translational Psychiatry, 7*(8), e1208–e1208. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.155>
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders, 113*(1–2), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.009>
- Borsboom, D., & Cramer, A. O. J. (2013). Network analysis: An integrative approach to the structure of psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology, 9*, 91–121. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185608>
- Chakrabarty, T., Torres, I. J., Bond, D. J., & Yatham, L. N. (2019). Inflammatory cytokines and cognitive functioning in early-stage bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders, 245*, 679–685. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.018>
- Chalmers, R. A., Cervin, M., Choo, C., Baune, B. T., Trollor, J. N., Numbers, K., ... Medvedev, O. N. (2022). Networks of inflammation, depression, and cognition in aging males and females. *Aging Clinical and Experimental Research, 34*(10), 2387–2398. <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02198-6>

- Contreras, A., Nieto, I., Valiente, C., Espinosa, R., & Vazquez, C. (2019). The Study of Psychopathology from the Network Analysis Perspective: A Systematic Review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 88(2), 71–83. <https://doi.org/10.1159/000497425>
- Dargél, A. A., Godin, O., Kapczinski, F., Kupfer, D. J., & Leboyer, M. (2015). C-Reactive Protein Alterations in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(02), 142–150. <https://doi.org/10.4088/JCP.14r09007>
- de Ferranti, S. D., Gauvreau, K., Ludwig, D. S., Newburger, J. W., & Rifai, N. (2006). Inflammation and Changes in Metabolic Syndrome Abnormalities in US Adolescents: Findings from the 1988–1994 and 1999–2000 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Clinical Chemistry*, 52(7), 1325–1330. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.067181>
- Delis, D., Kramer, J., Kaplan, E., & Ober, B. (2000). *CVLT-II California Verbal Learning Test Manual Adult version*. The Psychological Corporation.
- Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., Vaughan, C., Khushalani, S., & Yolken, R. (2013). Elevated C-reactive protein and cognitive deficits in individuals with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 150(2), 456–459. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.039>
- Doganavsargil-Baysal, O., Cinemre, B., Aksoy, U. M., Akbas, H., Metin, O., Fettahoglu, C., ... Davran, F. (2013). Levels of TNF- $\alpha$ , soluble TNF receptors (sTNFR1, sTNFR2), and cognition in bipolar disorder. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 28(2), 160–167. <https://doi.org/10.1002/hup.2301>
- Enache, D., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2019). Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain, Behavior, and Immunity*, 81, 24–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.015>
- Epskamp, S., Cramer, A. O. J., Waldorp, L. J., Schmittmann, V. D., & Borsboom, D. (2012). qgraph: Network Visualizations of Relationships in Psychometric Data. *Journal of Statistical Software*, 48, 1–18. <https://doi.org/10.18637/jss.v048.i04>
- Epskamp, S., & Fried, E. I. (2018). A Tutorial on Regularized Partial Correlation Networks. *Psychological Methods*, 23(4), 617–634. <https://doi.org/10.1037/met0000167>
- Felger, J. C., Haroon, E., Patel, T. A., Goldsmith, D. R., Wommack, E. C., Woolwine, B. J., ... Miller, A. H. (2020). What does plasma CRP tell us about peripheral and central inflammation in depression? *Molecular Psychiatry*, 25(6), 1301–1311. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0096-3>
- Fourrier, C., Singhal, G., & Baune, B. T. (2019). Neuroinflammation and cognition across psychiatric conditions. *CNS Spectrums*, 24(1), 4–15. <https://doi.org/10.1017/S1092852918001499>
- Fried, E. I., & Nesse, R. M. (2015). Depression sum-scores don't add up: Why analyzing specific depression symptoms is essential. *BMC Medicine*, 13(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0325-4>
- Godefroy, O. (2008). *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques*:

*Évaluation en pratique clinique.* Groupe de Boeck.

Golden, C. J. (1978). *Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses*. Chicago: IL: Stoelting Co.

Hamdani, N., Daban-Huard, C., Lajnef, M., Gadel, R., Le Corvoisier, P., Delavest, M., ... Leboyer, M. (2015). Cognitive deterioration among bipolar disorder patients infected by *Toxoplasma gondii* is correlated to interleukin 6 levels. *Journal of Affective Disorders*, *179*, 161–166. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.038>

Henry, C., Etain, B., Mathieu, F., Raust, A., Vibert, J.-F., Scott, J., & Leboyer, M. (2011). A French network of bipolar expert centres: A model to close the gap between evidence-based medicine and routine practice. *Journal of Affective Disorders*, *131*(1–3), 358–363. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.013>

Hope, S., Hoseth, E., Dieset, I., Mørch, R. H., Aas, M., Aukrust, P., ... Andreassen, O. A. (2015). Inflammatory markers are associated with general cognitive abilities in schizophrenia and bipolar disorder patients and healthy controls. *Schizophrenia Research*, *165*(2–3), 188–194. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.004>

Hoseth, E. Z., Westlye, L. T., Hope, S., Dieset, I., Aukrust, P., Melle, I., ... Andreassen, O. A. (2016). Association between cytokine levels, verbal memory and hippocampus volume in psychotic disorders and healthy controls. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *133*(1), 53–62. <https://doi.org/10.1111/acps.12467>

Hua, M.-H., Chen, M.-H., Hsu, J.-W., Huang, K.-L., Tsai, S.-J., Li, C.-T., & Bai, Y.-M. (2021). Proinflammatory Cytokine Dysregulation and Cognitive Dysfunction Among Patients with Remitted Bipolar I and II Disorders. *Journal of Affective Disorders*, *281*, 738–743. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.079>

Huth, K., de Ron, J., Goudriaan, A. E., Luigjes, J., Mohammadi, R., van Holst, R. J., ... Marsman, M. (2023). *Bayesian Analysis of Cross-sectional Networks: A Tutorial in R and JASP*.

Huth, K., Keetelaar, S., Sekulovski, N., van den Bergh, D., & Marsman, M. (2023). *Simplifying Bayesian analysis of graphical models for the social sciences with easybgm: A user-friendly R-package*. <https://doi.org/10.31234/osf.io/8f72p>

Johnsen, E., Fathian, F., Kroken, R. A., Steen, V. M., Jørgensen, H. A., Gjestad, R., & Løberg, E.-M. (2016). The serum level of C-reactive protein (CRP) is associated with cognitive performance in acute phase psychosis. *BMC Psychiatry*, *16*, 60. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0769-x>

Leys, C., Delacre, M., Mora, Y. L., Lakens, D., & Ley, C. (2019). How to classify, detect, and manage univariate and multivariate outliers, with emphasis on pre-registration. *INTERNATIONAL REVIEW OF SOCIAL PSYCHOLOGY*, *32*(1). <https://doi.org/10.5334/irsp.289>

Leys, C., Klein, O., Dominicy, Y., & Ley, C. (2018). Detecting multivariate outliers: Use a robust variant of the Mahalanobis distance. *Journal of Experimental Social Psychology*, *74*, 150–156. <https://doi.org/10.1016/j.jesp.2017.09.011>

- Lotrich, F. E., Butters, M. A., Aizenstein, H., Marron, M. M., Reynolds III, C. F., & Gildengers, A. G. (2014). The relationship between interleukin-1 receptor antagonist and cognitive function in older adults with bipolar disorder. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 29*(6), 635–644. <https://doi.org/10.1002/gps.4048>
- Mac Giollabhui, N., Ellman, L. M., Coe, C. L., Byrne, M. L., Abramson, L. Y., & Alloy, L. B. (2020). To exclude or not to exclude: Considerations and recommendations for C-reactive protein values higher than 10 mg/L. *Brain, Behavior, and Immunity, 87*, 898–900. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.01.023>
- Mac Giollabhui, N., Kautz, M. M., Moriarity, D. P., Chat, I. K.-Y., Murray, S., Ellman, L. M., & Alloy, L. B. (2024). Chronic inflammation is associated with worsening working memory performance: Preliminary evidence from a diverse, longitudinal cohort of adolescents and young adults. *Psychoneuroendocrinology, 164*, 106992. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2024.106992>
- Mario, A., Ivana, L., Anita, M., Silvio, M., Claudia, A., Mariaclaudia, M., & Antonello, B. (2024). Inflammatory Biomarkers, Cognitive Functioning, and Brain Imaging Abnormalities in Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Clinical Neuropsychiatry, 21*(1), 32–62. <https://doi.org/10.36131/cnfioritieditore20240103>
- Marsman, M., Huth, K., Waldorp, L. J., & Ntzoufras, I. (2022). Objective Bayesian Edge Screening and Structure Selection for Ising Networks. *Psychometrika, 87*(1), 47–82. <https://doi.org/10.1007/s11336-022-09848-8>
- Miller, B. J., Culpepper, N., & Rapaport, M. H. (2014). C-Reactive Protein Levels in Schizophrenia: A Review and Meta-Analysis. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses, 7*(4), 223–230. <https://doi.org/10.3371/CSRP.MICU.020813>
- Millett, C. E., Perez-Rodriguez, M., Shanahan, M., Larsen, E., Yamamoto, H. S., Bukowski, C., ... Burdick, K. E. (2021). C-reactive protein is associated with cognitive performance in a large cohort of euthymic patients with bipolar disorder. *Molecular Psychiatry, 26*(8), 4096–4105. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0591-1>
- Milton, D. C., Ward, J., Ward, E., Lyall, D. M., Strawbridge, R. J., Smith, D. J., & Cullen, B. (2021). The association between C-reactive protein, mood disorder, and cognitive function in UK Biobank. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists, 64*(1), e14. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.6>
- Misiak, B., Stańczykiewicz, B., Kotowicz, K., Rybakowski, J. K., Samochowiec, J., & Frydecka, D. (2018). Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review. *Schizophrenia Research, 192*, 16–29. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.015>
- Modabbernia, A., Taslimi, S., Brietzke, E., & Ashrafi, M. (2013). Cytokine Alterations in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of 30 Studies. *Biological Psychiatry, 74*(1), 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.007>
- Mohammadi, A., Abegaz, F., van den Heuvel, E., & Wit, E. C. (2017). Bayesian modelling of Dupuytren disease by using Gaussian copula graphical models. *Journal of the Royal Statistical*

- Society. Series C: Applied Statistics*, 66(3), 629–645. <https://doi.org/10.1111/rssc.12171>
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 134, 382–389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
- Moriarity, D. P., Horn, S. R., Kautz, M. M., Haslbeck, J. M. B., & Alloy, L. B. (2021). How handling extreme C-reactive protein (CRP) values and regularization influences CRP and depression criteria associations in network analyses. *Brain, Behavior, and Immunity*, 91, 393–403. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.10.020>
- Morrens, M., Overloop, C., Coppens, V., Loots, E., Van Den Noortgate, M., Vandenameele, S., ... De Picker, L. (2022). The relationship between immune and cognitive dysfunction in mood and psychotic disorder: A systematic review and a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 27(8), 3237–3246. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01582-y>
- Mothi, S. S., Sudarshan, M., Tandon, N., Tamminga, C., Pearlson, G., Sweeney, J., ... Keshavan, M. S. (2019). Machine learning improved classification of psychoses using clinical and biological stratification: Update from the bipolar-schizophrenia network for intermediate phenotypes (B-SNIP). *Schizophrenia Research*, 214, 60–69. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.04.037>
- Muneer, A. (2016). Bipolar Disorder: Role of Inflammation and the Development of Disease Biomarkers. *Psychiatry Investigation*, 13(1), 18. <https://doi.org/10.4306/pi.2016.13.1.18>
- Osimo, E. F., Baxter, L. J., Lewis, G., Jones, P. B., & Khandaker, G. M. (2019). Prevalence of low-grade inflammation in depression: A systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychological Medicine*, 49(12), 1958–1970. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001454>
- R Core Team. (2020). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from <https://www.R-project.org/>
- Rahmani, N., Hatch, J., Dimick, M., Naiberg, M. R., Fiksenbaum, L., Andreatza, A. C., ... Goldstein, B. I. (2021). Lower pro- to anti-inflammatory ratios associated with reduced neurocognitive flexibility in symptomatic adolescents with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 292, 430–438. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.05.062>
- Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N., & Moore, P. B. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93(1–3), 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.02.016>
- Rosenblat, J. D., Brietzke, E., Mansur, R. B., Maruschak, N. A., Lee, Y., & McIntyre, R. S. (2015). Inflammation as a neurobiological substrate of cognitive impairment in bipolar disorder: Evidence, pathophysiology and treatment implications. *Journal of Affective Disorders*, 188, 149–159. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.058>
- Sayana, P., Colpo, G. D., Simões, L. R., Giridharan, V. V., Teixeira, A. L., Quevedo, J., & Barichello, T. (2017). A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research*, 92, 160–182. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.018>

- Schmidt-Morgenroth, I., Michaud, P., Gasparini, F., & Avrameas, A. (2023). Central and Peripheral Inflammation in Mild Cognitive Impairment in the Context of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 10523. <https://doi.org/10.3390/ijms241310523>
- Sekulovski, N., Keetelaar, S., Huth, K., Wagenmakers, E.-J., Bork, R. van, Bergh, D. van den, & Marsman, M. (2023, April 19). *Testing Conditional Independence in Psychometric Networks: An Analysis of Three Bayesian Methods*. PsyArXiv. <https://doi.org/10.31234/osf.io/ch7a2>
- Solé, B., Jiménez, E., Torrent, C., Reinares, M., Bonnin, C. D. M., Torres, I., ... Vieta, E. (2017). Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(8), 670–680. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx032>
- Torres, I. J., Boudreau, V. G., & Yatham, L. N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: A meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(s434), 17–26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x>
- van Buuren, S., & Groothuis-Oudshoorn, K. (2011). mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R | Journal of Statistical Software. Retrieved December 26, 2022, from <https://www.jstatsoft.org/article/view/v045i03>
- van Ginkel, J. R., Linting, M., Rippe, R. C. A., & van Der Voort, A. (2020). Rebutting Existing Misconceptions About Multiple Imputation as a Method for Handling Missing Data. *Journal of Personality Assessment*, 102(3), 297–308. <https://doi.org/10.1080/00223891.2018.1530680>
- Van Rheenen, T. E., Lewandowski, K. E., Bauer, I. E., Kapczinski, F., Miskowiak, K., Burdick, K. E., & Balanzá-Martínez, V. (2020). Current understandings of the trajectory and emerging correlates of cognitive impairment in bipolar disorder: An overview of evidence. *Bipolar Disorders*, 22(1), 13–27. <https://doi.org/10.1111/bdi.12821>
- Wagenmakers, E.-J., Marsman, M., Jamil, T., Ly, A., Verhagen, J., Love, J., ... Morey, R. D. (2018). Bayesian inference for psychology. Part I: Theoretical advantages and practical ramifications. *Psychonomic Bulletin & Review*, 25(1), 35–57. <https://doi.org/10.3758/s13423-017-1343-3>
- Wechsler, D. (2000). *WAIS-III. Échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes, Troisième édition*. (ECPA, Paris).
- Williams, D. R. (2021). Bayesian Estimation for Gaussian Graphical Models: Structure Learning, Predictability, and Network Comparisons. *Multivariate Behavioral Research*, 56(2), 336–352. <https://doi.org/10.1080/00273171.2021.1894412>
- Wysokiński, A., Margulska, A., Strzelecki, D., & Kłoszewska, I. (2015). Levels of C-reactive protein (CRP) in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Nordic Journal of Psychiatry*, 69(5), 346–353. <https://doi.org/10.3109/08039488.2014.984755>
- Yatham, L. N., Torres, I. J., Malhi, G. S., Frangou, S., Glahn, D. C., Bearden, C. E., ... Chengappa, K. N. R. (2010). The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disorders*, 12(4), 351–363. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00830.x>

Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity. *The British Journal of Psychiatry*, *133*(5), 429–435. <https://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429>

Zazula, R., Dodd, S., Dean, O. M., Berk, M., Bortolasci, C. C., Verri, W. A., ... Nunes, S. O. V. (2022). Cognition-immune interactions between executive function and working memory, tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF receptors (sTNFR1 and sTNFR2) in bipolar disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *23*(1), 67–77. <https://doi.org/10.1080/15622975.2021.1925152>

## Chapitre 8

### Étude 3

# Exploring interrelationships between cognition, functioning and quality of life in schizophrenia spectrum disorders: a Bayesian analysis of networks

This article is currently under submission.

Thomas Bastelica<sup>1,2,†,\*</sup>, Karoline Huth<sup>3,†</sup>, Maarten Marsman<sup>3</sup>, Louis-Ferdinand Lespine<sup>1,2</sup>, Guillaume Barbalat<sup>4</sup>, Julien Plasse<sup>4</sup>, Isabelle Chéreau-Boudet<sup>5</sup>, Benjamin Gouache<sup>6</sup>, Emilie Legros-Lafarge<sup>7</sup>, Catherine Massoubre<sup>8</sup>, Nathalie Guillard-Bouhet<sup>9</sup>, Frédéric Haesebaert<sup>4</sup>, Thierry d'Amato<sup>1,2</sup>, Nicolas Franck<sup>4</sup>, Romain Rey<sup>1,2</sup>.

#### Abstract

Cognitive impairment is a prevalent feature in schizophrenia spectrum disorders (SSDs), significantly impacting functional ability and quality of life. Although network analysis has been used in recent research, prior studies have frequently overlooked integrating existing knowledge, hindering the understanding of these complex associations. Using a Bayesian analysis of networks, we propose an innovative method incorporating prior knowledge through the utilization of multiple informed prior distributions. We analyzed data from 1150 individuals diagnosed with SSDs. Seven nodes, including cognitive variables, functional capacity, and subjective quality of life (SQL) indicators, were examined. Within a Bayesian framework, we estimated a network of partial associations and constructed two networks to quantify the evidence of edge presence and absence, employing uniform and multiple informed priors derived from previous network studies. Our analysis uncovered robust associations between cognition (specifically Verbal Memory and Processing Speed) and functioning, as well as between functioning and SQL, supported by substantial evidence. While the absence of relationship between cognition and SQL was uncertain with a uniform prior, evidence of absence was observed with the use of informed priors from previous studies. This study underscores the intricate interplay among cognition, functioning, and quality of life within SSDs. Specifically, our results reveal associations between Verbal Memory and Processing Speed with functioning, whereas no association was found between cognition and quality of life. Integrating prior knowledge through a Bayesian framework enhances our understanding and allows nuanced insights, facilitating more robust inferences.



## **Exploring interrelationships between cognition, functioning and quality of life in schizophrenia spectrum disorders: a Bayesian analysis of networks**

Thomas Bastelica<sup>1,2,†,\*</sup>, Karoline Huth<sup>3,†</sup>, Maarten Marsman<sup>3</sup>, Louis-Ferdinand Lespine<sup>1,2</sup>, Guillaume Barbalat<sup>4</sup>, Julien Plasse<sup>4</sup>, Isabelle Chéreau-Boudet<sup>5</sup>, Benjamin Gouache<sup>6</sup>, Emilie Legros-Lafarge<sup>7</sup>, Catherine Massoubre<sup>8</sup>, Nathalie Guillard-Bouhet<sup>9</sup>, Frédéric Haesebaert<sup>4</sup>, Thierry d'Amato<sup>1,2</sup>, Nicolas Franck<sup>4</sup>, Romain Rey<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>INSERM, U1028; CNRS, UMR5292; Lyon 1 University; Lyon Neuroscience Research Center, Psychiatric Disorders: from Resistance to Response Team, Lyon, France

<sup>2</sup>Schizophrenia Expert Centre, Le Vinatier Hospital, Bron, France

<sup>3</sup>Department of Psychology, Faculty of Behavioural and Social Sciences, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands

<sup>4</sup>Centre Ressource de Réhabilitation Psychosociale et de Remédiation Cognitive (CRR), Pôle Centre rive gauche, Hôpital Le Vinatier et Institut Marc Jeannerod, CNRS, UMR 5229 & Université Lyon 1, Lyon, France

<sup>5</sup> Centre Référent Conjoint de Réhabilitation (CRCR), Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

<sup>6</sup> Centre Référent de Réhabilitation Psychosociale et de Remédiation Cognitive (C3R), Centre Hospitalier Alpes Isère, Grenoble, France

<sup>7</sup> Centre Référent de Réhabilitation Psychosociale de Limoges (C2RL), Limoges, France

<sup>8</sup> REHALise, Centre de Réhabilitation Psychosociale, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France

<sup>9</sup> Centre de REhabilitation d'Activités Thérapeutiques Intersectoriel de la Vienne (CREATIV), Centre Hospitalier Laborit, Poitiers, France

† These authors contributed equally to this work

\* Corresponding author: [thomas.bastelica@ch-le-vinatier.fr](mailto:thomas.bastelica@ch-le-vinatier.fr)

## 1. INTRODUCTION

Cognitive deficits represent a significant aspect of schizophrenia spectrum disorders (SSDs), alongside positive and negative symptoms (Kirkpatrick, Miller, García-Rizo, & Fernandez-Egea, 2014). These cognitive impairments profoundly impact the functional outcomes and quality of life of individuals affected by SSDs (DeRosse, Nitzburg, Blair, & Malhotra, 2018; Harvey, Strassnig, & Silberstein, 2019). Individuals with SSDs demonstrate cognitive alterations in various domains such as processing speed, attention, memory, and executive functioning (Gebreegziabhere, Habatmu, Mihretu, Cella, & Alem, 2022; Harvey et al., 2022), with some cognitive domains being more strongly linked to functional outcomes and quality of life than others (Fett et al., 2011; Halverson et al., 2019). For example, previous research have indicated robust connections between memory functions and functional outcomes, such as activities of daily living, whereas the impact of executive functions in this context appears to be less important (Halverson et al., 2019). Furthermore, some studies have shown that executive functioning and working memory are more closely associated with subjective quality of life (SQL) (Alptekin et al., 2005; Herman, 2004; Woon, Chia, Chan, & Sim, 2010) than other cognitive domains. The intricate interplay among cognitive deficits, functional impairments, and SQL in SSDs highlights the complexity of such relationships and underscores the importance of gaining a comprehensive understanding. In the past years, the network approach has gained increased interest in psychopathology research for modeling complex systems (Borsboom et al., 2021). Network approach allows researchers to construct a partial correlation network, highlighting the relationships and interactions among various variables.

Recent research on SSDs has increasingly incorporated cognitive variables into psychological network. While some studies focused on cognition (Chen, Zhang, & Jiang, 2022; Cuesta et al., 2021; Karyakina & Shmukler, 2021; Liang et al., 2018; Sánchez-Torres et al., 2022), others have incorporated clinically relevant factors including symptoms (Charernboon, 2022; Hajdúk, Penn, Harvey, & Pinkham, 2021; Hasson-Ohayon, Goldzweig, Lavi-Rotenberg, Luther, & Lysaker, 2018; Monteleone et al., 2021; Moura et al., 2021; Pena-Garijo & Monfort-Escrig, 2021) and functional outcomes (Brasso et al., 2023; Galderisi et al., 2018, 2020; García-López et al., 2022; Moura et al., 2022). These studies have mainly shown that cognitive variables were closely related to each other and often appear as the most influential nodes in the network, displaying stronger association with functional measures as compared to clinical symptoms (Galderisi et al., 2018, 2020; Moura et al., 2022). To date, only one study has explored the link between cognitive variables and quality of life in the context of SSDs (Chang et al., 2020), finding that cognition was more closely associated with quality of life than with functional outcomes.

Hence, current literature reveals a multitude of empirical findings on the intricate interplay between cognition, functioning, and quality of life. However, previous studies have overlooked insights from available research in their analyses, due to methodological limitations hindering the integration of prior knowledge. To address this limitation, a Bayesian analysis of network emerges as a promising approach (Huth, de Ron, et al., 2023; Marsman, Huth, Waldorp, & Ntzoufras, 2022; Donald R. Williams, 2021). The Bayesian framework allows for the

integration of prior knowledge into analyses by using prior distributions (van de Schoot et al., 2021; Wagenmakers et al., 2018). As new data becomes available, Bayesian inference updates these priors to posterior distributions, reflecting the combined information from the prior and the observed data. This iterative process forms a coherent cycle of inference, wherein prior beliefs are continuously refined and revised based on empirical evidence.

The aim of the present study focuses on two key components, encompassing both clinical and methodological dimensions. As a first step, we estimated a network analysis in a Bayesian framework to identify the unique pairwise associations between cognition, functioning and quality of life in individuals with SSDs. As a second step, we employed two distinct methods to incorporate prior knowledge about cognition, functioning and quality of life in individuals with SSDs. First, a vague, non-informative prior was established for the network, enabling the construction of an inclusion Bayes factor network. Second, multiple informed prior distributions were defined for each edge within the network, taking in account the presence or absence of edges reported in previous network studies. To date and to our knowledge, no study has employed such priors in the context of psychometric network analysis.

## 2. MATERIAL AND METHODS

### 2.1. Study design and Participants

Our dataset consists of patients enrolled in the REHABase cohort. The cohort has been extensively described elsewhere (Franck et al., 2019) and consists of patients living with a severe mental illness referred to one of the 15 French clinics for psychosocial rehabilitation. Clinically stable patients are referred to these centers by general practitioners, private psychiatrists, public mental health agencies, or they may self-refer. Patients enrolled in the REHABase cohort undergo a standardized clinical, functional, and cognitive evaluation by a multidisciplinary team made up of psychiatrists, nurses, neuropsychologists, occupational therapists, and social workers. They subsequently receive an individualized rehabilitation care plan over the course of a year after undergoing a standardized clinical, functional, and cognitive evaluation by a multidisciplinary team made up of psychiatrists, nurses, neuropsychologists, occupational therapists, and social workers (including various psychosocial interventions such as cognitive remediation, social skills training, vocational rehabilitation, etc.).

The study obtained the authorizations required under French legislation (French National Advisory Committee for the Treatment of Information in Health Research, 16.060bis), including information processing (French National Computing and Freedom Committee, DR-2017-268).

### 2.2. Inclusion/exclusion criteria

The present study was restricted to patients included up to November 2022 and fulfilling the following inclusion criteria: 1) being diagnosed with SSDs according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth Edition criteria) and based upon clinical interview performed by a psychiatrist (completed by information collected from medical records), and 2)

having benefited from a neurocognitive assessment. The current study used the baseline data and excluded patients with a mother tongue other than French and those with illiteracy.

## 2.3. Measures

### 2.3.1. Cognition

We used data collected in the REHABase on the following cognitive measures:

- Verbal episodic memory (VEM) : the French adaptation of the Free and Cued Selective Reminding (FCSR) test (Van der Linden et al., 2004) was used to assess episodic memory. The FCSRT includes a learning list of 16 written words presented with a semantic cue to control for memory encoding. Participants were asked to retrieve the words spontaneously, then with the help of the semantic cue during three trials. Finally, free and cued delayed recall were examined after 20 minutes. Total delayed Free Recall scores were used in this study, ranging from 0 to 16, (high score indicating better performance).
- Working memory (WMe): the digit span of the Wechsler Adult Intelligence scale 4rd edition (WAIS-IV) (Wechsler, 2011) was used to measure verbal WMe. The participant hears a sequence of digits (numbers) of increasing length and is asked to recall each sequence in the reverse order (backward digit recall) (score 1–19, high score indicates better WMe performance).
- Executive functions (EF): the Multiple Errands Test (Martin, 1972) modified version (Fournet, Demazières-Pelletier, Favier, Lemoine, & Gros, 2015) was used to assess executive abilities in everyday functioning through a number of real-world tasks. Using a neighborhood map, the participant is asked to find a route for shopping while respecting instructions and rules regarding transport (using logical routes to save time, for instance) and schedules of the places to visit. Two scores are obtained: “completion time” assessing the time (mn) taken to complete the itinerary; “total error score” assessing the numbers of errors (logical errors, useless detours and schedule respect). The total error score was used in this study (lower score indicates better performance).
- Attention and processing speed (PSP) : the D2-Revised (D2-R) (Brickenkamp, Schmidt-Atzert, & Liepmann, 2015) was used to measure selective Attention and PSP. The test consists of 14 rows (trials), each with 60 randomly mixed ‘p’ and ‘d’ letters marked with one, two, three, or four small dashes. The target symbol is a ‘d’ with two dashes (hence ‘d2’). The participant is instructed to cancel out as many target symbols as possible, moving from left to right, with a time limit of 20s/trial. Two scores were used: CCT measures PSP (total number of processed items; high score indicates better performance); number of errors + omissions, measures precision in data processing; lower score indicates better attentional performance).

### 2.3.2. Functioning and quality of life measures

We used data collected in the REHABase on the following scales:

- Global Assessment of Functioning (GAF) scale (American Psychiatric Association, 2000): a clinician-rated global measure of psychological, social, and occupational functioning. Scores can range from 1 to 10 (Persistent danger of severely hurting self or other, or persistent inability to maintain minimal personal hygiene, or serious suicidal act with clear expression of death), to 91 to 100 (Superior functioning in a wide range of activities, life's problems never seem to get out of hand, is sought out by others because of his or her many positive qualities. No symptoms).
- Schizophrenia Quality of Life-18 (S-QoL18) (Laurent Boyer et al., 2010): 18-item self-administered questionnaire describing 8 dimensions: Psychological Well-being, Self-Esteem, Family Relationships, Relationships with Friends, Resilience, Physical Well-being, Autonomy, and Sentimental Life. It also includes a total score, which was used in the current study (score 0–100; high score indicates better Quality of Life).

## 2.4 Statistical analyses

The statistical software R (version 4.2.2) was used to carry out the statistical analysis (R Core Team, 2020). The R-package BGGM (Donald Ray Williams & Mulder, 2019), qgraph (Epskamp, Cramer, Waldorp, Schmittmann, & Borsboom, 2012) and easybgm (Huth, Keetelaar, Sekulovski, van den Bergh, & Marsman, 2023) were used to estimate and construct the networks.

### 2.3.3. Variable selection

We followed two steps to combine the evidence from previous research and our current data. First, we individually specified and derived priors for each edge from previously published studies (see section 2.4.3.4). Subsequently, to closely align with previous research, we only selected the most comparable variables within our dataset. Notably, psychopathological variables (e.g., negative or positive symptoms) were not systematically collected within the cohort, therefore they were not included in our study. As a result, our study focused on five cognitive variables, alongside total scores for functioning and SQL.

### 2.3.4. Data preparation

Missing data accounted for 22.9% of the total observations. In line with previous network analyses studies that had equivalent (e.g., 17.4%) (Byrne et al., 2021) or higher amount of missing data (e.g., 39%) (Zainal & Newman, 2023), we imputed missing data. Within our analysis using the R-package BGGM (Donald R. Williams, Rhemtulla, Wysocki, & Rast, 2019) missing values were addressed by imputing them using the respective posterior predictive distribution. This technique is deemed appropriate based on the underlying assumption that the missingness occurred at random (van Ginkel, Linting, Rippe, & van Der Voort, 2020). In order

to assess the potential impact of imputing data, we conducted a comprehensive sensitivity analysis of different missing data handling approaches and compared the estimated parameters. In particular, we used Multiple Imputation by Chained Equations (MICE), listwise deletion, and multiple imputation models with auxiliary variables (i.e., age, gender, education) (Madley-Dowd, Hughes, Tilling, & Heron, 2019). Minor differences were observed among these three models, yielding highly similar parameter estimates, thereby reinforcing our assumption that our data were missing at random. Detailed information regarding these comparisons is provided in the supplementary materials (Supplementary Fig. S1 and S2).

### 2.3.5. Network estimation

#### 2.3.5.1. Bayesian analysis of networks

The Bayesian approach specifies prior beliefs and updates them with the data using Bayes' rule to obtain a posterior distribution of a network's structure and parameters. Therefore, the network analysis in a Bayesian framework allows quantifying the evidence of edge presence and absence and expresses the precision of the parameters through posterior parameter distributions (Huth, de Ron, et al., 2023; Marsman et al., 2022). To estimate and construct the network, we adopted the Bayesian analysis of networks as outlined by Williams (2019) and its associated BGGM package. The package stipulates an F-distribution matrix as a prior distribution on the precision matrix, with a standard deviation (SD) set at 0.5 (Donald R. Williams, 2021; Donald Ray Williams & Mulder, 2019). In addition, a sensitivity analysis of the prior standard deviation was conducted, with values set to 0.25 and 0.7, to assess the impact of the prior on posterior estimates. These values were chosen to represent different levels of uncertainty incorporated into the prior beliefs.

#### 2.3.5.2. Partial Association Networks

First, we illustrated the results as networks, where edges represented the partial association between two nodes. Edges represent the strength of association between two variables after having controlled for the influence of all other variables in the network.

#### 2.3.5.3. Inclusion Bayes factors network

Second, we calculated inclusion Bayes factors ( $BF_{10}$ ) for each edge in the network by using the transformed posterior edge inclusion probability (Sekulovski et al., 2023). The Bayes Factor (BF) is used in Bayesian inference as a measure of evidence. Specifically, the BF is a factor reliant on data that transforms the prior odds of two competing hypotheses into their posterior odds. In the context of network analysis, the inclusion BF indicates how much more likely the data is under the hypothesis that the edge is included vs. the hypothesis that it is excluded. The prior edge inclusion probability was 0.5. A  $BF_{10}$  larger than 1 indicates some evidence for edge inclusion, while a  $BF_{10}$  larger than 3 is interpreted as weak evidence and a  $BF_{10}$  larger than 10 as strong evidence for edge inclusion (Jeffreys, 1961). Conversely,  $BF_{10}$  smaller than 1 indicates evidence for edge exclusion, with  $BF_{10}$  smaller than 1/3 being weak and  $BF_{10}$  smaller than 1/10 being strong evidence for edge exclusion. The  $BF_{10}$  were then visualized as the edge evidence

network, in which edges represent the corresponding inclusion BF with blue edges indicating strong evidence for inclusion (i.e.,  $BF_{10} > 10$ ), grey edges inconclusive evidence (i.e.,  $0.1 < BF_{10} < 10$ ), and red edges strong evidence for edge absence (i.e.,  $BF_{10} < 0.1$ ).

#### 2.3.5.4. Posterior odds network

Third, we implemented several informed prior distributions for edge inclusion. Including prior information into our analysis allowed us to obtain posterior odds for edge inclusion and thereby incorporate previous findings and the evidence from the current data. Indeed, unlike the Bayes factor, the posterior odds compare both the prior odds and the evidence brought in by the data.

To determine eligible studies and identify consistent patterns of associations between nodes across various studies, we conducted a systematic search of published network analyses on SSDs. To be eligible, studies had to fulfill the following criteria: a) publication date up to March 2024, b) providing networks including at least two distinct neurocognitive measures, c) inclusion of both male and female participants, d) using LASSO regularization technique, and e) inclusion of cross-sectional studies only. Studies that stratified samples into multiple groups based on a particular criterion or incorporating covariates such as age or sex were excluded. In total, 7 out of 18 studies on SSDs met the inclusion criteria. In each included study, we extracted the binary information whether the edge between two specific nodes was assessed and present or absent. This information was then utilized to establish priors for each relationship among the variables (further details are provided in the supplementary materials).

Overall, three network models were estimated (see Table 1 for an overview)

**Table 1. Overview of the three network models**

Network	Description
Fig. 1. Partial associations network	Network where edges represent the partial association between two nodes
Fig. 2a. Inclusion Bayes factor network	Network in which edges depict the strength of evidence (evidence vs absence) provided by the data, based on a uniform prior
Fig. 2b. Posterior odds network	Network in which edges represent updated probabilities, relying on <b>informed priors</b> (assigned individually for each edge, as determined from previous research results)

### 3. RESULTS

#### 3.1. Sample characteristics

After applying exclusion criteria (i.e., non-native French speakers,  $n=85$ ; individuals with illiteracy,  $n=3$ ), a total of 1,150 individuals diagnosed with SSDs were included in the study. The majority of the participants were male (76.7%). The mean age was 32.7 years ( $SD = 9.81$ ). The sociodemographic and clinical characteristics of the sample are reported in Table 2.

**Table 2. Clinical and socio-demographic characteristics of participants**

	Total (N=1150)
Age, mean (SD)	32.7 (9.81)
Male sex	882 (76.7%)
Education	
<12 years	619 (53.8%)
$\geq 12$ years	531 (46.2%)
Illness duration	
Mean (SD)	11.4 (9.00)
Using antipsychotic medication	1094 (95.13%)
Diagnosis	
Schizophrenia	766 (66.6%)
Schizoaffective disorder	211 (18.3%)
Brief Psychotic Disorder	48 (4.2%)
Schizophreniform Disorder	48 (4.2%)
Other	77 (6.7%)

#### 3.2. Network output

##### 3.2.1. Partial associations network and Inclusion Bayes Factor

The partial association network is shown in **Fig. 1** (the Highest Density Intervals (HDI) for all the parameters are detailed in **supplementary Fig. S3**). Strongest associations in the network were found between cognitive nodes, notably between Attention and PSp ( $\theta=0.385$ , HDI [0.310,0.423]), and between PSp and WMe ( $\theta=0.364$ , HDI [0.285,0.410]). GAF was positively related to VEM ( $\theta=0.188$ , HDI [0.110,0.261]), PSp ( $\theta=0.123$ , HDI [0.053,0.195]) and to SQL ( $\theta=0.141$ , HDI [0.072,0.206]), all of which demonstrated strong evidence for inclusion based on the Bayes Factor (inclusion Bayes Factor  $> 10$ ) (Fig. 2a). SQL was weakly connected to EF ( $\theta=0.084$ , HDI [0.016,0.150]); however, there was insufficient evidence to conclude the inclusion or exclusion of this association ( $0.1 < \text{inclusion Bayes Factor} < 10$ ). In total, the

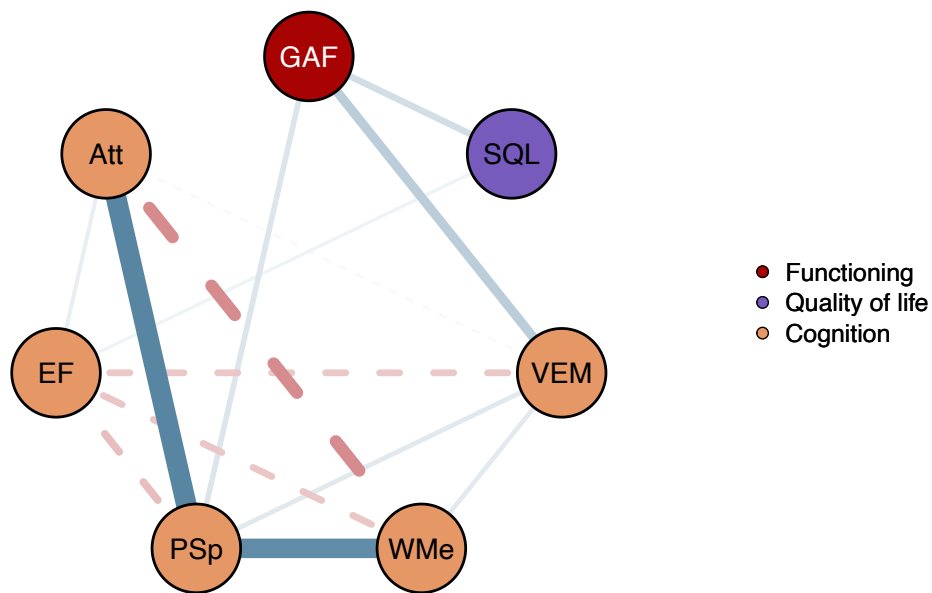
inclusion Bayes Factor network showed evidence for exclusion for 5 edges (inclusion Bayes Factor  $< 0.1$ ), including edges linking cognition with functioning, as well as those connecting cognition with SQL. Importantly, Attention and EF nodes are quantified by the number of errors. In our partial association network, an increased occurrence of errors in the assessment of EF is thus associated with a decreased score in WMe.

### 3.2.2. Prior sensitivity analysis

Regarding the prior standard deviation (prior\_SD), sensitivity analysis indicated that network models estimated with a prior\_SD set to 0.25 and a prior\_SD set to 0.7 were nearly identical (correlation of adjacency matrices  $r > 0.99$ ). However, some variations became apparent in the Inclusion Bayes factor. Specifically, when using a prior\_SD of 0.25, none of the 8 excluded edges showed evidence for their exclusion, while 9 included edges had strong evidence supporting their inclusion. Conversely, with a prior\_SD of 0.7, all excluded edges had strong evidence supporting their exclusion, while the 8 included edges still displayed strong evidence for their inclusion (supplementary Fig. S4 for corresponding plots). The level of certainty regarding the status of excluded edges (and, to a lesser extent, included edges) is influenced by the choice of the prior\_SD, with greater uncertainty observed when employing a lower prior\_SD, indicative of less information being incorporated into the model. This observation aligns with prior research indicating that BGGM typically exhibits slightly lower performance in terms of specificity compared to sensitivity (Sekulovski et al., 2023). When interpreting the data, caution is therefore warranted in recognizing that excluded edges may demonstrate moderate to strong evidence ( $1/10 < BF < 1/3$ ) for exclusion as opposed to strong evidence ( $BF < 1/10$ ). Nevertheless, although variations in inclusion probabilities exhibited modest differences, a consistent trend in the direction was observed. In the context of prior elicitation estimation sensitivity analysis, our findings revealed minor differences with respect to the change in the updating factor strength (further clarification and comprehensive plots illustrating these variations are elaborated upon in the supplementary material and supplementary Fig. S5).

### 3.2.3. Posterior odds network

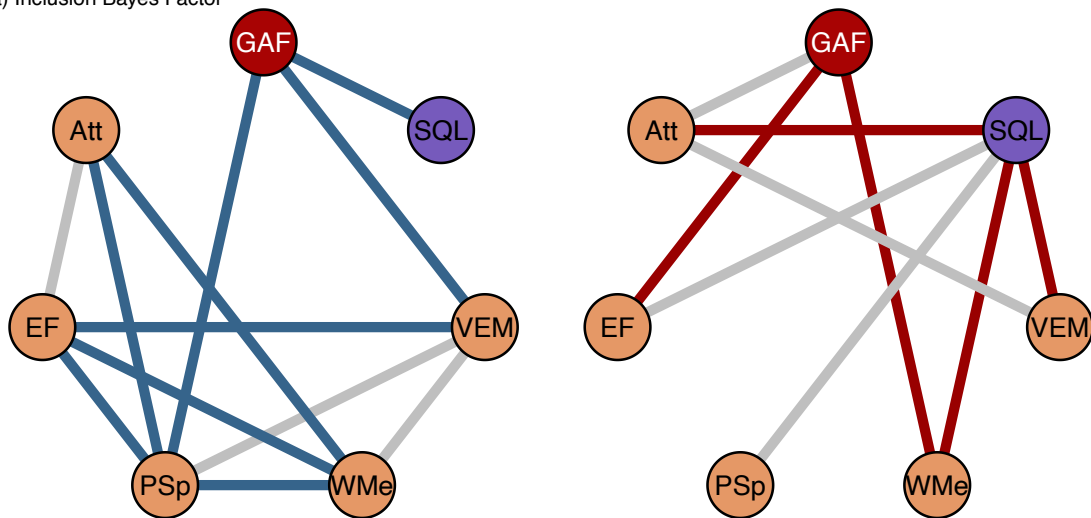
Discrepancies were identified between the inclusion Bayes factor network and the posterior-odds network (Fig. 2b). As compared to the inclusion Bayes factor network, establishing informed prior distributions for edge inclusion provided evidence of exclusion for two connections (between SQL and PSp, and between GAF and Attention), which showed insufficient evidence for exclusion in the inclusion Bayes factor network.



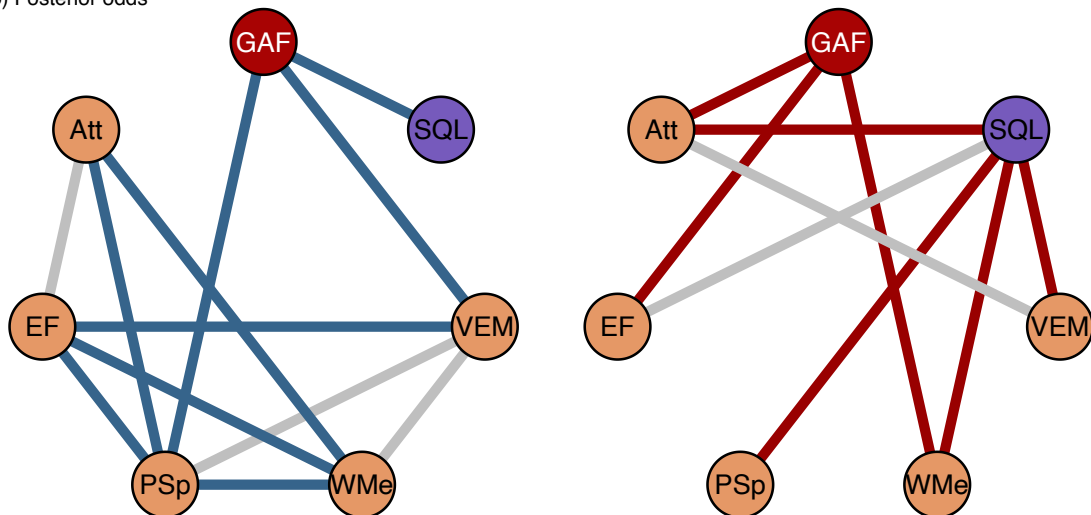
**Fig. 1. Network displaying the partial associations between cognition, functioning and subjective quality of life.**

*Note:* Blue edges indicate positive partial correlations while dashed red edges indicate negative partial correlations. The thickness of the line indicates the strength of the relationship. Att and EF variables are quantified by the number of errors (e.g., a high number of errors in the task measuring EF function is associated with a smaller WMe span). Abbreviations: GAF, Global Assessment of Functioning; SQL, Subjective Quality of Life; VEM, Verbal episodic memory; WMe, Working memory; PSp, Processing speed; EF, Executive Functions; Att, Attention.

a) Inclusion Bayes Factor



b) Posterior odds



**Fig. 2. Networks displaying the evidence of edges between cognition, functioning and subjective quality of life.**

*Note.* **a)** Inclusion Bayes Factor network where edges represent inclusion Bayes factors.

**b)** Posterior odds network where edges represent posterior odds for edge inclusion. Blue edges indicate evidence supporting inclusion (BF or Odds > 10), red edges indicate evidence supporting exclusion (BF or Odds < 0.1), and grey edges indicate a lack of evidence for either inclusion or exclusion (0.1 < BF or Odds < 10). For easier reading each edge evidence network was divided in two plots: the left plot represents edges with some degree of evidence for inclusion (BF or Odds > 1), while the right one represents edges with some degree of evidence for exclusion (BF or Odds < 1). Abbreviations: GAF, Global Assessment of Functioning; SQL, Subjective Quality of Life; VEM, Verbal episodic memory; WMe, Working memory; PSp, Processing speed; EF, Executive Functions; Att, Attention.

#### 4. DISCUSSION

To date and to our knowledge, this is the first study investigating the interrelations between cognition, functioning, and quality of life in individuals with SSDs using a network analysis in a Bayesian framework. This approach enabled us to quantify the stability of the network and thereby draw stronger, more sound inferential conclusions regarding presence or absence of edges. The main findings may be summarized as follows: among cognitive measures, only VEM and PSp were related to functional outcomes, SQL was not associated with any cognitive node, only with functioning. Lastly, from a methodologic perspective, implementing informed prior distributions allowed us to incorporate results of previous studies, thereby providing a posterior-odds network encompassing evidence of our study and previous findings.

According to both the inclusion Bayes Factor network and the posterior-odds network, only VEM and PSp showed evidence supporting inclusion of a relation with functional outcomes. This is in line with previous research in individuals with SSDs indicating that verbal memory and PSp are among of the most consistent correlates or predictors of functioning (Fett et al., 2011; Halverson et al., 2019; Lewandowski, Cohen, & Ongur, 2020; Sheffield, Karcher, & Barch, 2018), especially when assessed with the GAF scale (Orozco, Vicens, Ruiz, Brañas, & Lahera, 2016; Rojnic Kuzman et al., 2020; Tabarés-Seisdedos et al., 2008; Torio et al., 2014). Moreover, our results are consistent with recent network analyses that found a direct association between PSp and functioning (Hajdúk et al., 2021; Moura et al., 2022). However, other network studies failed to observe any direct association between VEM and functioning (Chang et al., 2020; Galderisi et al., 2018; Hajdúk et al., 2021; Moura et al., 2022), nor between PSp and functioning (Chang et al., 2020; Galderisi et al., 2018). The discrepancies may be explained by the inclusion of other variables within the network that bridged these relationships. Indeed, in most studies, VEM was indirectly connected to functional outcomes through functional capacities (Galderisi et al., 2018; Hajdúk et al., 2021; Moura et al., 2022), while PSp was indirectly related to functioning through psychopathological measures such as disorganization (Chang et al., 2020) or negative symptoms (Hajdúk et al., 2021). Although previous network studies did not find any direct association between VEM and functioning (which led to a weak prior in favor of the presence of such a link), the association was so robust in the present research that the prior had no influence on the subsequent estimation.

The present study identified evidence supporting the inclusion of the edge between GAF and SQL, suggesting that patients with low level of functioning are subject to a poorer self-reported quality of life. This is consistent with previous research (Nevarez-Flores et al., 2018) and with a previous network study where SQL was directly connected to functional outcomes (Chang et al., 2020).

Although literature has shown consistent findings regarding relationships between cognition and *objective* quality of life (i.e., clinician-rated) in individuals with SSDs, inconsistent results have been reported regarding the relationship between cognition and SQL. Some authors have reported positive associations (Alptekin et al., 2005; Herman, 2004; Woon et al., 2010) whereas others reported negative ones (DeRosse et al., 2018; Kurtz & Tolman, 2011; Narvaez, Twamley,

McKibbin, Heaton, & Patterson, 2008). Others, in line with our results, failed to identify any relationship (L. Boyer et al., 2012; Brissos, Molodynski, Dias, & Figueira, 2011; Maat, Fett, & Derks, 2012). The discrepant results may stem from the use of different instruments, some of which were developed for the general population and might be less sensitive to variations in individuals with a specific illness, such as schizophrenia, potentially reflecting a more comprehensive assessment of quality of Life (Laurent Boyer et al., 2013; DeRosse et al., 2018).

The main strength of the current study lies in the use of the Bayesian framework, which allowed us to incorporate several well-informed prior from previous studies. This approach reduced inconclusive evidence regarding the absence of edges as compared to solely relying on the Bayes factor. Indeed, when solely relying on the Bayes factor, the edges between PSp and SQL and between Att and GAF were inconclusive for absence. However, when taking previous knowledge into account, the posterior odds provided evidence for the exclusion of these relationships. This highlights the critical importance of determining of a Bayes Factor within the framework of existing prior knowledge. Furthermore, the Bayesian approach facilitated the precise quantification of evidence regarding the presence or absence of edges, providing a more robust analysis. In contrast, previous network analyses relied on frequentist inference, lacking the ability to effectively quantify such uncertainties, and consequently leading to potentially risky conclusions about the network structure. In the present study, numerous partial associations have been identified as uncertain when quantifying the evidence regarding the absence of edges, emphasizing the need for caution in their interpretation.

Interpretation of the present results is affected by limiting factors. Firstly, our study is of cross-sectional nature, which does not allow us to establish the direction of the effect. For instance, it is not possible to determine the hierarchical nature of cognitive processes. Additional research is necessary to better understand the underlying causal mechanisms, thereby informing more effective approaches to facilitate recovery. Secondly, despite the substantial sample size, our study exhibited a notable male predominance. Consequently, the generalizability of the observed relationships, or similar ones, to predominantly female samples remain uncertain. Future investigations should aim for more diverse samples to further elucidate these relationships. Thirdly, the considerable heterogeneity in tests used to assess cognition, functioning or quality of life across studies is challenging. Indeed, using distinct assessments for similar concepts make comparisons within studies more complex, which in turn complicates our analyses. For instance, the instrument used in the current study to assess functioning (GAF) also measures psychopathological domains which may influence the association. This limitation poses significant challenges in accurately identifying and inferring the intricate relationship between cognitive processes, functioning and psychopathological manifestations. Regarding cognition, we derived our prior for EF from studies that relied on problem solving and flexibility measures. In contrast, the test used in the present study did not purely assess executive functioning which did not allow us to precisely specify the impaired executive function(s) (Fournet et al., 2015). Similarly, while we used a free recall measure for VEM, our prior was derived from both verbal learning and free recall measures. Although part of the same cognitive domain, they do not strictly measure the same process. Standardized and homogeneous assessment measures are critical to enhance the robustness of future network

studies exploring interrelationships between cognitive function, functioning, and SQL. Fourthly, while the focus of our study was to investigate the relationships between cognition, functional outcomes and SQL, all previous network studies that included these variables also encompassed variables across psychopathological domains. The unavailability of psychopathological variables in our dataset may have constrained the comprehensiveness of our analysis. As previously highlighted, the presence or absence of specific variables in a network significantly impacts its structure and affects relationships between variables (Forbes, Wright, Markon, & Krueger, 2017; Fried & Cramer, 2017). Selecting which variables should be included in a network is a recurring topic in the literature, raising concerns about the replicability of networks (Bringmann & Eronen, 2018; Fried & Cramer, 2017; Jones, Heeren, & McNally, 2017). However, to date, no comprehensive guidelines addressing this specific concern are available which might contribute to some disparities between previous results and our present findings.

### **Conclusion**

In the current study, we used a Bayesian analysis of network to explore the interplay between cognition, functioning, and quality of life in individuals with SSD. Our findings underscore noteworthy associations between cognition (specifically VEM and PSp) and functional outcomes, whereas no association between cognition and SQL were observed. Furthermore, the study highlights the strengths of the Bayesian framework in network analysis. Especially, we highlighted the benefits of integrating informed prior knowledge for each edge, enabling us to incorporate relevant contextual information into the analysis, thereby reducing uncertainty in the estimated network and facilitating more reliable and robust inferences.

### **Supplementary Material**

Refer to Annex 3.

### **Funding**

The Authors have declared that there are no conflicts of interest in relation to the subject of this study.

### **Acknowledgments**

TB benefited from an excellence scholarship “Eole” from the French-Dutch network (RFN-FNA). The authors wish to acknowledge the contribution of clinicians and research assistants of the REHABase network in the inclusion of participants, the measurement of their socio-demographic and clinical characteristics, and the extraction of data.

### **Author contributions**

TB, KH, MM, LFL, RR: conception and design of the study. TB, KH, MM, RR: data analysis/interpretation. TB, KH: drafting the article. All authors have revised the manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

## References

- Alptekin, K., Akvardar, Y., Akdede, B. B. K., Dumlu, K., Işık, D., Pirinçci, F., ... Kitiş, A. (2005). Is quality of life associated with cognitive impairment in schizophrenia? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *29*(2), 239–244. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.11.006>
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR* (4th edition, text revision.). Washington, DC, USA.: American Psychiatric Association.
- Borsboom, D., Deserno, M. K., Rhemtulla, M., Epskamp, S., Fried, E. I., McNally, R. J., ... Waldorp, L. J. (2021). Network analysis of multivariate data in psychological science. *Nature Reviews Methods Primers*, *1*(1), 58. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00055-w>
- Boyer, L., Aghababian, V., Richieri, R., Loundou, A., Padovani, R., Simeoni, M. C., ... Lançon, C. (2012). Insight into illness, neurocognition and quality of life in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *36*(2), 271–276. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.10.008>
- Boyer, Laurent, Baumstarck, K., Boucekine, M., Blanc, J., Lançon, C., & Auquier, P. (2013). Measuring quality of life in patients with schizophrenia: an overview. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, *13*(3), 343–349. <https://doi.org/10.1586/erp.13.15>
- Boyer, Laurent, Simeoni, M.-C., Loundou, A., D’Amato, T., Reine, G., Lançon, C., & Auquier, P. (2010). The development of the S-QoL 18: A shortened quality of life questionnaire for patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *121*(1–3), 241–250. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.019>
- Brasso, C., Bellino, S., Bozzatello, P., Del Favero, E., Montemagni, C., & Rocca, P. (2023). Inter-relationships among psychopathology, cognition, and real-life functioning in early and late phase schizophrenia: A network analysis approach. *Schizophrenia Research*, *256*, 8–16. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.04.011>
- Brickenkamp, R., Schmidt-Atzert, L., & Liepmann, D. (2015). *D2-R: Test d’attention concentrée révisé*. Paris: Editions Hogrefe.
- Bringmann, L. F., & Eronen, M. I. (2018). Don’t blame the model: Reconsidering the network approach to psychopathology. *Psychological Review*, *125*(4), 606–615. <https://doi.org/10.1037/rev0000108>
- Brissos, S., Molodynski, A., Dias, V., & Figueira, M. (2011). The importance of measuring psychosocial functioning in schizophrenia. *Annals of General Psychiatry*, *10*(1), 18. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-10-18>
- Byrne, M. E., Tanofsky-Kraff, M., Lavender, J. M., Parker, M. N., Shank, L. M., Swanson, T. N., ... Yanovski, J. A. (2021). Bridging executive function and disinhibited eating among youth: A network analysis. *International Journal of Eating Disorders*, *54*(5), 721–732. <https://doi.org/10.1002/eat.23476>
- Chang, C., Wong, C. S. M., C. S. M. Wong, Or, P. C. F., Chu, A. O. K., Hui, C., ... Chen, E. Y. H. (2020). Inter-relationships among psychopathology, premorbid adjustment, cognition and psychosocial functioning in first-episode psychosis: A network analysis approach. *Psychological Medicine*, *50*(12), 1–9. <https://doi.org/10.1017/s0033291719002113>

- Chareernboon, T. (2022). Interplay among positive and negative symptoms, neurocognition, social cognition, and functioning in clinically stable patients with schizophrenia: A network analysis. *F1000Research*, *10*, 1258. <https://doi.org/10.12688/f1000research.74385.3>
- Chen, M., Zhang, L., & Jiang, Q. (2022). Gender Difference in Cognitive Function Among Stable Schizophrenia: A Network Perspective. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *Volume 18*, 2991–3000. <https://doi.org/10.2147/NDT.S393586>
- Cuesta, M. J., Gil-Berrozpe, G. J., Sánchez-Torres, A. M., Lorente-Omeñaca, R., Moreno-Izco, L., & Peralta, V. (2021). A network analysis and empirical validation of executive deficits in patients with psychosis and their healthy siblings. *Schizophrenia Research*, *237*, 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.09.008>
- DeRosse, P., Nitzburg, G. C., Blair, M., & Malhotra, A. K. (2018). Dimensional symptom severity and global cognitive function predict subjective quality of life in patients with schizophrenia and healthy adults. *Schizophrenia Research*, *195*, 385–390. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.018>
- Epskamp, S., Cramer, A. O. J., Waldorp, L. J., Schmittmann, V. D., & Borsboom, D. (2012). qgraph: Network Visualizations of Relationships in Psychometric Data. *Journal of Statistical Software*, *48*, 1–18. <https://doi.org/10.18637/jss.v048.i04>
- Fett, A.-K. J., Viechtbauer, W., Dominguez, M.-G., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*(3), 573–588. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.001>
- Forbes, M. K., Wright, A. G. C., Markon, K. E., & Krueger, R. F. (2017). Evidence that psychopathology symptom networks have limited replicability. *Journal of Abnormal Psychology*, *126*(7), 969–988. <https://doi.org/10.1037/abn0000276>
- Fournet, N., Demazières-Pelletier, Y., Favier, S., Lemoine, L., & Gros, C. (2015). Test des commissions révisé. In *GREMOIRE II Tests et échelles des maladies neurologiques avec symptomatologie cognitive*. Paris: De Boeck-Solal.
- Franck, N., Bon, L., Dekerle, M., Plasse, J., Massoubre, C., Pommier, R., ... Dubreucq, J. (2019). Satisfaction and Needs in Serious Mental Illness and Autism Spectrum Disorder: The REHABase Psychosocial Rehabilitation Project. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, *70*(4), 316–323. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201800420>
- Fried, E. I., & Cramer, A. O. J. (2017). Moving Forward: Challenges and Directions for Psychopathological Network Theory and Methodology. *Perspectives on Psychological Science*, *12*(6), 999–1020. <https://doi.org/10.1177/1745691617705892>
- Galderisi, S., Rucci, P., Kirkpatrick, B., Mucci, A., Gibertoni, D., Rocca, P., ... Italian Network for Research on Psychoses. (2018). Interplay Among Psychopathologic Variables, Personal Resources, Context-Related Factors, and Real-life Functioning in Individuals With Schizophrenia: A Network Analysis. *JAMA Psychiatry*, *75*(4), 396–404. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4607>
- Galderisi, S., Rucci, P., Mucci, A., Rossi, A., Rocca, P., Bertolino, A., ... Italian Network for Research on Psychoses. (2020). The interplay among psychopathology, personal resources, context-related factors and real-life functioning in schizophrenia: Stability in relationships after 4 years and differences in network structure between recovered and

- non-recovered patients. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 19(1), 81–91. <https://doi.org/10.1002/wps.20700>
- García-López, M., Alonso-Sánchez, M., Leal, I., Martín-Hernández, D., Caso, J. R., Díaz-Caneja, C. M., ... Torio, I. (2022). The relationship between negative symptoms, social cognition, and social functioning in patients with first episode psychosis. *Journal of Psychiatric Research*, 155, 171–179. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.08.004>
- Gebreegziabhere, Y., Habatmu, K., Mihretu, A., Cella, M., & Alem, A. (2022). Cognitive impairment in people with schizophrenia: An umbrella review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 272(7), 1139–1155. <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01416-6>
- Hajdúk, M., Penn, D. L., Harvey, P. D., & Pinkham, A. E. (2021). Social cognition, neurocognition, symptomatology, functional competences and outcomes in people with schizophrenia—A network analysis perspective. *Journal of Psychiatric Research*, 144, 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.09.041>
- Halverson, T. F., Orleans-Pobee, M., Merritt, C., Sheeran, P., Fett, A.-K., & Penn, D. L. (2019). Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders: Meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 105, 212–219. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.07.020>
- Harvey, P. D., Bosia, M., Cavallaro, R., Howes, O. D., Kahn, R. S., Leucht, S., ... Vita, A. (2022). Cognitive dysfunction in schizophrenia: An expert group paper on the current state of the art. *Schizophrenia Research: Cognition*, 29, 100249. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2022.100249>
- Harvey, P. D., Strassnig, M. T., & Silberstein, J. (2019). Prediction of disability in schizophrenia: Symptoms, cognition, and self-assessment. *Journal of Experimental Psychopathology*, 10(3), 2043808719865693. <https://doi.org/10.1177/2043808719865693>
- Hasson-Ohayon, I., Goldzweig, G., Lavi-Rotenberg, A., Luther, L., & Lysaker, P. H. (2018). The centrality of cognitive symptoms and metacognition within the interacting network of symptoms, neurocognition, social cognition and metacognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 202, 260–266. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.007>
- Herman, M. (2004). Neurocognitive functioning and quality of life among dually diagnosed and non-substance abusing schizophrenia inpatients. *International Journal of Mental Health Nursing*, 13(4), 282–291. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0979.2004.00346.x>
- Huth, K., de Ron, J., Goudriaan, A. E., Luigjes, J., Mohammadi, R., van Holst, R. J., ... Marsman, M. (2023). *Bayesian Analysis of Cross-sectional Networks: A Tutorial in R and JASP*.
- Huth, K., Keetelaar, S., Sekulovski, N., van den Bergh, D., & Marsman, M. (2023). *Simplifying Bayesian analysis of graphical models for the social sciences with easybgm: A user-friendly R-package*. <https://doi.org/10.31234/osf.io/8f72p>
- Jeffreys, H. (1961). *Theory of Probability (3rd ed)*. Oxford: Oxford University Press.
- Jones, P. J., Heeren, A., & McNally, R. J. (2017). Commentary: A network theory of mental disorders. *Frontiers in Psychology*, 8. Retrieved from <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2017.01305>

- Karyakina, M., & Shmukler, A. (2021). Network analysis of cognitive deficit in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research: Cognition*, 26, 100213. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2021.100213>
- Kirkpatrick, B., Miller, B., García-Rizo, C., & Fernandez-Egea, E. (2014). Schizophrenia: A Systemic Disorder. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 8(2), 73–79. <https://doi.org/10.3371/CSRP.KIMI.031513>
- Kurtz, M. M., & Tolman, A. (2011). Neurocognition, insight into illness and subjective quality-of-life in schizophrenia: What is their relationship? *Schizophrenia Research*, 127(1–3), 157–162. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.004>
- Lewandowski, K. E., Cohen, T. R., & Ongur, D. (2020). Cognitive and clinical predictors of community functioning across the psychoses. *PsyCh Journal*, 9(2), 163–173. <https://doi.org/10.1002/pchj.356>
- Liang, S., Vega, R., Kong, X., Deng, W., Wang, Q., Wang, Q., ... Tao Li. (2018). Neurocognitive Graphs of First-Episode Schizophrenia and Major Depression Based on Cognitive Features. *Neuroscience Bulletin*, 34(2), 312–320. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0190-6>
- Maat, A., Fett, A.-K., & Derks, E. (2012). Social cognition and quality of life in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 137(1–3), 212–218. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.02.017>
- Madley-Dowd, P., Hughes, R., Tilling, K., & Heron, J. (2019). The proportion of missing data should not be used to guide decisions on multiple imputation. *Journal of Clinical Epidemiology*, 110, 63–73. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.02.016>
- Marsman, M., Huth, K., Waldorp, L. J., & Ntzoufras, I. (2022). Objective Bayesian Edge Screening and Structure Selection for Ising Networks. *Psychometrika*, 87(1), 47–82. <https://doi.org/10.1007/s11336-022-09848-8>
- Martin, R. (1972). *Le test des commissions. Epreuve d'adaptation méthodique, 2nd édition.*
- Monteleone, P., Cascino, G., Monteleone, A. M., Rocca, P., Rossi, A., Bertolino, A., ... Maj, M. (2021). Prevalence of antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and their association with neurocognition and social cognition in outpatients with schizophrenia in the “real-life.” *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 109(110250), 110250–110250. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110250>
- Moura, B. M., Isvoranu, A.-M., Kovacs, V., van Rooijen, G., van Amelsvoort, T., Simons, C. J. P., ... Schirmbeck, F. (2022). The Puzzle of Functional Recovery in Schizophrenia-Spectrum Disorders—Replicating a Network Analysis Study. *Schizophrenia Bulletin*, 48(4), 871–880. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac018>
- Moura, B. M., van Rooijen, G., Schirmbeck, F., Wigman, H., Madeira, L., Harten, P. van, ... Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) investigators. (2021). A Network of Psychopathological, Cognitive, and Motor Symptoms in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 47(4), 915–926. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab002>
- Narvaez, J. M., Twamley, E. W., McKibbin, C. L., Heaton, R. K., & Patterson, T. L. (2008). Subjective and Objective Quality of Life in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 98(1–3), 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.09.001>
- Nevarez-Flores, A. G., Sanderson, K., Breslin, M., Carr, V. J., Morgan, V. A., & Neil, A. L. (2018). Systematic review of global functioning and quality of life in people with

- psychotic disorders. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 28(1), 31–44. <https://doi.org/10.1017/S2045796018000549>
- Orozco, A., Vicens, M., Ruiz, A., Brañas, A., & Lahera, G. (2016). Reaction time, processing speed and sustained attention in patients with schizophrenia: Impact on functioning. *European Psychiatry*, 33(S1), s256–s256. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.01.651>
- Pena-Garijo, J., & Monfort-Escrig, C. (2021). The centrality of secure attachment within an interacting network of symptoms, cognition, and attachment dimensions in persons with schizophrenia-spectrum disorders: A preliminary study. *Journal of Psychiatric Research*, 135, 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.01.002>
- R Core Team. (2020). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from <https://www.R-project.org/>
- Rojnic Kuzman, M., Makaric, P., Bosnjak Kuharic, D., Kekin, I., Madzarac, Z., Koricanic Makar, A., ... Zivkovic, M. (2020). General Functioning in Patients With First-Episode Psychosis After the First 18 Months of Treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 40(4), 366. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001224>
- Sánchez-Torres, A. M., Peralta, V., Gil-Berrozpe, G. J., Mezquida, G., Ribeiro, M., Molina-García, M., ... PEPs Group. (2022). The network structure of cognitive deficits in first episode psychosis patients. *Schizophrenia Research*, 244, 46–54. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.05.005>
- Sekulovski, N., Keetelaar, S., Huth, K., Wagenmakers, E.-J., Bork, R. van, Bergh, D. van den, & Marsman, M. (2023, April 19). *Testing Conditional Independence in Psychometric Networks: An Analysis of Three Bayesian Methods*. PsyArXiv. <https://doi.org/10.31234/osf.io/ch7a2>
- Sheffield, J. M., Karcher, N. R., & Barch, D. M. (2018). Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychology Review*, 28(4), 509–533. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9388-2>
- Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., ... Vieta, E. (2008). Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 109(3), 286–299. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.234>
- Torio, I., Bagney, A., Dompablo, M., Campillo, M. J., García-Fernández, L., Rodríguez-Torresano, J., ... Rodríguez-Jiménez, R. (2014). Neurocognition, social cognition and functional outcome in schizophrenia. *The European Journal of Psychiatry*, 28(4), 201–211. <https://doi.org/10.4321/S0213-61632014000400001>
- van de Schoot, R., Depaoli, S., King, R., Kramer, B., Märtens, K., Tadesse, M. G., ... Yau, C. (2021). Bayesian statistics and modelling. *Nature Reviews Methods Primers*, 1(1), 1–26. <https://doi.org/10.1038/s43586-020-00001-2>
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., & Adam, S. (2004). *L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16)*. Solal, Marseille, France. Retrieved from <https://orbi.uliege.be/handle/2268/26018>
- van Ginkel, J. R., Linting, M., Rippe, R. C. A., & van Der Voort, A. (2020). Rebutting Existing Misconceptions About Multiple Imputation as a Method for Handling Missing Data.

- Journal of Personality Assessment*, 102(3), 297–308.  
<https://doi.org/10.1080/00223891.2018.1530680>
- Wagenmakers, E.-J., Marsman, M., Jamil, T., Ly, A., Verhagen, J., Love, J., ... Morey, R. D. (2018). Bayesian inference for psychology. Part I: Theoretical advantages and practical ramifications. *Psychonomic Bulletin & Review*, 25(1), 35–57.  
<https://doi.org/10.3758/s13423-017-1343-3>
- Wechsler, D. (2011). *WAIS IV Nouvelle version de l'échelle d'intelligence de Weschler pour adultes (4th ed)* (Paris: Edition de Centre de Psychologie Appliquée).
- Williams, Donald R. (2021). Bayesian Estimation for Gaussian Graphical Models: Structure Learning, Predictability, and Network Comparisons. *Multivariate Behavioral Research*, 56(2), 336–352. <https://doi.org/10.1080/00273171.2021.1894412>
- Williams, Donald R., Rhemtulla, M., Wysocki, A. C., & Rast, P. (2019). On Nonregularized Estimation of Psychological Networks. *Multivariate Behavioral Research*, 54(5), 719–750. <https://doi.org/10.1080/00273171.2019.1575716>
- Williams, Donald Ray, & Mulder, J. (2019). *BGGM: A R Package for Bayesian Gaussian Graphical Model*. <https://doi.org/10.31234/osf.io/3b5hf>
- Woon, P. S., Chia, M. Y., Chan, W. Y., & Sim, K. (2010). Neurocognitive, clinical and functional correlates of subjective quality of life in Asian outpatients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(3), 463–468. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.01.014>
- Zainal, N. H., & Newman, M. G. (2023). Elevated Anxious and Depressed Mood Relates to Future Executive Dysfunction in Older Adults: A Longitudinal Network Analysis of Psychopathology and Cognitive Functioning. *Clinical Psychological Science: A Journal of the Association for Psychological Science*, 11(2), 218–238. <https://doi.org/10.1177/21677026221114076>





## **DISCUSSION GENERALE**

---



# Discussion

## 1. Synthèse des résultats de la thèse

Nous avons vu dans la partie théorique (**Chapitre 5**), que la cognition peut être considérée comme un système complexe dans lequel les variables cognitives s'influencent les unes les autres. De plus, les recherches existantes ont identifié des facteurs psychologiques et biologiques associés au fonctionnement cognitif. Cependant, les méthodes statistiques traditionnelles limitent l'analyse des interactions complexes entre ces facteurs. Pour surmonter cette limitation, nous avons utilisé l'approche par réseau (traditionnelle et bayésienne) dans le champ de la psychologie, permettant d'explorer ces interrelations de manière plus approfondie. Trois études ont été conduites.

Dans l'**Étude 1**, menée au sein d'une population d'individu âgés et indemnes de maladie neurodégénérative, nous avons montré des liens étroits entre des traits de personnalité et certains processus cognitifs. En revanche, les marqueurs inflammatoires n'ont montré aucune association, ni avec les variables cognitives, ni avec les traits de personnalité. Cependant, cette absence d'association n'est pas la preuve d'une absence de relation. En effet, et comme décrit dans **le Chapitre 4**, les méthodes de réseaux « traditionnelles » reposent sur une interprétation fréquentiste qui ne permet pas de quantifier l'incertitude en faveur de l'absence de relation.

Dans l'**Étude 2**, menée au sein d'une vaste cohorte de patients atteints de troubles bipolaires, nous avons adopté une approche bayésienne des réseaux afin de surmonter cette limitation. Cette approche a révélé l'absence de relation entre la cognition et l'inflammation, en fournissant cette fois-ci des preuves solides d'une absence d'association.

Comme évoqué aux **Chapitres 1 et 5**, les altérations cognitives (que ce soit en population clinique ou non clinique) ont des répercussions importantes sur le fonctionnement et la qualité de vie des individus. Toutefois, de telles variables n'ont pas été incluses dans nos précédentes études. *Par ailleurs*, d'un point de vue méthodologique, l'approche bayésienne offre la possibilité d'intégrer les connaissances déjà disponibles pour estimer les paramètres d'intérêt et évaluer la robustesse des résultats obtenus en tenant compte des données antérieures. Une telle approche peut se révéler particulièrement pertinente dans le cadre de la recherche sur les relations entre cognition, fonctionnement et qualité de vie chez les patients atteints de TSS, car plusieurs études ont déjà été réalisées. Par conséquent, dans l'**Étude 3**, nous avons eu recours à une approche bayésienne nous permettant de prendre en compte les résultats de ces études antérieures. Cela nous a permis de contextualiser les résultats obtenus (i.e., certaines fonctions cognitives étaient plus étroitement associées au niveau de fonctionnement) et ainsi de renforcer la précision des estimations. En intégrant ces connaissances préexistantes, nous avons à la fois conduit des analyses statistiques

rigoureuses, mais aussi proposé une interprétation nuancée des données, en situant nos conclusions dans un cadre empirique déjà établi.

Dans la prochaine section, nous discuterons certains de ces résultats pour mettre en lumière les avantages de l'analyse des réseaux.

Nous discuterons de la conception de la cognition comme un système complexe et examinerons comment cette perspective enrichit notre compréhension des interactions entre les processus cognitifs et les traits de personnalité. Nous analyserons également les relations entre les processus cognitifs, le fonctionnement psychosocial et la qualité de vie.

Par ailleurs, nous aborderons les aspects méthodologiques des études en mettant particulièrement l'accent sur l'approche bayésienne et l'élicitation de *priors* dans le cadre des analyses de réseaux, en détaillant à la fois leurs avantages et leurs limitations.

# Partie 1

## Réseaux cognitifs

Au cours du **Chapitre 5**, nous avons vu que les fonctions cognitives peuvent être appréhendées comme un réseau modélisé à partir de scores obtenus aux tâches neuropsychologiques. Dans un tel contexte, les fonctions cognitives peuvent être comprises comme un système de composants interagissant entre eux (Hills & Kenett, 2022), caractérisé par un certain équilibre.

Dans les trois études de ce travail de thèse, nous avons pu mettre en évidence qu'il existe une interconnexion solide entre les différentes fonctions cognitives au sein des réseaux. Que ce soit la mémoire, l'attention, ou la vitesse de traitement (VdT), ces fonctions ne semblent pas opérer de manière isolée, mais plutôt de façon synergique. De plus, certaines variables apparaissent plus influentes que d'autres. Ces observations suggèrent que les interventions visant à améliorer une fonction cognitive pourraient avoir des effets bénéfiques sur d'autres fonctions cognitives, ce qui constitue une piste pour de futurs programmes de remédiation cognitive.

Dans la partie suivante, nous allons illustrer ces constatations concernant les relations au sein des fonctions cognitives à partir de notre troisième étude qui a porté sur des patients atteints d'un TSS. Nous aborderons ensuite les limites quant à la recommandation d'applications cliniques basés sur cette approche par réseaux.

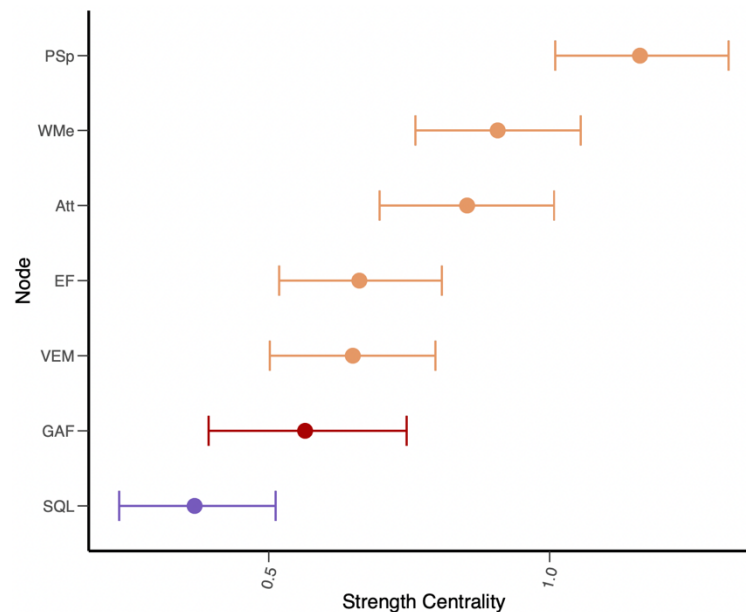
## 2. Psychopathologie cognitive dans le trouble du spectre de la schizophrénie

Dans cette, partie, nous nous intéresserons spécifiquement au fonctionnement cognitif de patients atteints d'un TSS en adoptant le prisme de l'approche par réseau (**Étude 3**). Nous examinerons en détail le fonctionnement cognitif, en mettant l'accent sur l'interprétation d'une mesure de centralité (i.e., la centralité de force) qui permet d'identifier la ou les variable(s) la/les plus influente(s) au sein du réseau.

### 2.1. Centralité de la vitesse de traitement

Dans l'**Étude 1**, l'analyse du réseau chez des patients avec un TSS a révélé une interdépendance significative entre les *nodes* cognitifs, mettant en évidence leurs interconnexions et leur influence mutuelle potentielle. Les *nodes* de VdT de l'information et de fonctions exécutives partageaient un plus grand nombre de connexions avec d'autres *nodes* cognitifs. Cependant, la *node* de VdT a émergé comme mesure la plus centrale,

comme l'indique son score élevé de centralité de force<sup>31</sup> (voir **Figure 12**). Ce résultat est en accord avec la plupart des études d'analyse de réseaux ayant inclus des variables cognitives, où la VdT a été identifiée comme l'une des variables cognitives les plus centrales (C. Chang et al., 2020; Galderisi et al., 2018, 2020; Sánchez-Torres et al., 2022), si ce n'est la plus centrale (Karyakina & Shmukler, 2021).



**Figure 12.** Centralité de la force.

*Légende. Plus le score de centralité d'un node est élevé, plus il est fortement connecté au sein du réseau. Les points et les lignes orange représentent les variables cognitives, le point et la ligne rouge représentent la variable de fonctionnement, le point et la ligne violette représentent la variable de qualité de vie. GAF, Évaluation Globale du Fonctionnement ; SQL, Qualité de Vie Subjective ; VEM, Mémoire Épisodique Verbale ; WMe, Mémoire de Travail ; PSp, Vitesse de Traitement ; EF, Fonctions Exécutives ; Att, Attention.*

Un ralentissement de la VdT est considéré comme l'un des déficits cognitifs centraux associés à la schizophrénie (Ojeda et al., 2012; Schaefer et al., 2013; mais voir Knowles et al., 2010). Ce ralentissement a également été rapporté chez des jeunes patients présentant un haut risque de développer la maladie, ainsi que lors du premier épisode de psychose, ou chez des individus sains apparentés à une personne atteinte de la maladie. La VdT pourrait ainsi constituer un marqueur endophénotypique de la schizophrénie (Dickinson et al., 2007; Osborne et al., 2020; Yorca Ruiz et al., 2024).

Cependant, comme le soulignent Sanchez-Torres et al. (2022), dans le cadre des analyses de réseaux, un score élevé de centralité des nœuds ne reflète pas nécessairement une

<sup>31</sup> Il est important de souligner que même lorsque les variables de fonctionnement et de qualité de vie ne sont pas incluses dans le réseau, les relations entre les variables cognitives et leur centralité restent identiques.

détérioration des performances cognitives. Les *nodes* ayant une centralité élevée dans un réseau cognitif représentent des fonctions essentielles, pour lesquelles des déficits seraient susceptibles d'engendrer une performance sous-optimale dans d'autres domaines fonctionnels au sein du réseau. Dans notre étude, le rôle central de la VdT dans le réseau se traduit par sa forte connexion avec d'autres fonctions : la mémoire de travail, l'attention et, dans une moindre mesure, les fonctions exécutives.

Tel que décrit dans le **Chapitre 3**, notre analyse de réseau ne permet pas d'inférer un lien de causalité (i.e., le sens de la relation). Ainsi à la lecture seule de nos résultats, il n'est pas possible de déterminer si la centralité de la VdT est la cause ou la conséquence de ses relations avec les autres fonctions. Toutefois, il est possible d'émettre des hypothèses à la lumière des connaissances préalables. Il a en effet été suggéré un rôle causal de la VdT dans le dysfonctionnement dans d'autres processus cognitifs (Ojeda et al., 2012). Par exemple, des études antérieures ont montré qu'un ralentissement de la VdT pourrait expliquer les déficits dans d'autres capacités cognitives comme la mémoire de travail<sup>32</sup> (Brébion et al., 2014; Ojeda et al., 2012; Rodríguez-Sánchez et al., 2007). La VdT pourrait donc être une composante essentielle qui sous-tend et facilite le fonctionnement de capacités cognitives plus complexes comme la mémoire ou les fonctions exécutives<sup>33</sup>.

## 2.2. Intervention sur un *node* cognitif central

Tel que mentionné dans le **Chapitre 3**, l'hypothèse de centralité de Borsboom et Cramer (2013) propose que, dans un réseau de symptômes, certains *nodes* (i.e., symptômes) occupent une position centrale et influencent de manière significative les autres symptômes. Selon cette hypothèse, les symptômes centraux sont essentiels dans le maintien et l'évolution du trouble, car leur activation est susceptible de déclencher ou d'aggraver d'autres symptômes. Ainsi, en théorie, une intervention ciblée (telle que la remédiation cognitive) visant à améliorer la VdT pourrait affecter le réseau tout entier et avoir des effets bénéfiques étendus sur l'ensemble des autres *nodes* cognitifs (e.g., en atténuant l'émergence d'autres déficits cognitifs).

Cependant, à ce jour, aucune preuve empirique n'a encore été apportée pour soutenir cette hypothèse dans le contexte d'interventions spécifiques, comme la remédiation cognitive. Par ailleurs, l'utilisation des indices de centralité en psychologie a fait l'objet de critiques, en raison de leur origine conceptuelle. Développés initialement dans le contexte des réseaux sociaux, l'adaptabilité de ces indices au contexte des réseaux psychologiques demeure incertaine (Bringmann et al., 2019; Fried & Cramer, 2017). De plus, Bringmann et al. (2019) mettent en évidence les limites des interventions qui ciblent principalement les variables centrales dans un réseau. En général, ces interventions n'agissent pas sur une seule variable mais ont plutôt un impact plus large sur plusieurs variables simultanément. Pour une plus grande efficacité, il pourrait être préférable d'intervenir sur les symptômes les plus fréquemment observés. Cependant, il serait encore plus judicieux de choisir les symptômes

<sup>32</sup> Il est intéressant de noter que, dans notre réseau, VdT et mémoire de travail étaient fortement associées.

<sup>33</sup> Toutefois bien qu'il puisse exister une relation causale, ces relations sont certainement, dans une certaine mesure, bidirectionnelles : par exemple on pourrait faire l'hypothèse qu'une altération de la mémoire de travail, avec des difficultés à manipuler mentalement des informations, pourrait rendre difficile le traitement rapide des informations. À l'inverse, une VdT lente pourrait avoir un impact sur la mémoire de travail, car moins d'informations pourraient être encodées dans le même laps de temps.

---

à cibler en tenant compte à la fois de leur centralité dans le réseau et de leur fréquence d'apparition (Rodebaugh et al., 2018).

### 2.3. Conclusions

Ainsi, la correspondance entre des métriques des modèles de réseaux (tels que l'indice de centralité; Dablander & Hinne, 2019) et le fonctionnement cognitif reste encore incertaine (Ferguson, 2022). Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires pour explorer cette voie prometteuse et déterminer si une telle approche pourrait effectivement offrir des bénéfices thérapeutiques plus larges. Notamment, des approches interventionnelles, et plus précisément des « analyses des interventions sur le réseau » conçues pour évaluer les différences dans la structure du réseau avant et après la remédiation cognitive, avec un groupe contrôle, permettraient de mieux comprendre l'applicabilité de l'analyse de réseau dans ce domaine. De telles études interventionnelles ont commencé à être conduites en psychopathologie, mais sans cibler les aspects de centralité du réseau (Blanken et al., 2019).

## Partie 2

### Cognition et facteurs associés

Dans la partie théorique de ce manuscrit nous avons insisté sur le fait que les processus cognitifs n'évoluent pas dans un contexte isolé, mais semblent dépendre de divers facteurs, à différents niveaux (biologique, psychologique, social). Comprendre les processus cognitifs en relation avec ces facteurs requiert une approche intégrative qui transcende l'examen isolé de chacun de ces facteurs. L'utilisation de l'approche par réseau permet de visualiser ces interactions, offrant ainsi une compréhension plus nuancée et globale de ces processus par rapport aux approches traditionnelles (Borsboom et al., 2021). Grâce à cette approche, il est en effet possible de considérer un contexte, et d'intégrer des facteurs telles que des variables psychologiques ou biologiques.

### 3. Lien entre personnalité et cognition

Dans l'Étude 1 (Chapitre 6), nous avons cherché à identifier les relations entre la cognition, la personnalité et l'inflammation au sein d'une population âgée non pathologique. Nos résultats ont permis de mettre en évidence des associations entre certains traits de personnalité et des scores aux tests cognitifs. En revanche nous n'avons pas identifié de lien entre les marqueurs inflammatoires et la cognition ni entre les traits de personnalité et les marqueurs inflammatoires.

Dans une première partie seront discutées les associations entre cognition et personnalité. Les aspects liés à l'inflammation seront discutés dans la section suivante.

#### 3.1. Rappel des résultats de l'Étude 1 (discussion approfondie)

##### 3.1.1. Agréabilité et mémoire

Premièrement, nous avons trouvé une association positive entre l'Agréabilité et le rappel libre immédiat chez les sujets âgés en bonne santé. Cette observation, qui est en accord avec les travaux de Aiken-Morgan et al. (2012), suggère que les sujets âgés en bonne santé présentant un haut niveau d'agréabilité tendent à se souvenir et à rappeler plus d'informations que ceux avec un faible niveau d'agréabilité.

De plus, une méta-analyse examinant les traits de personnalité comme facteurs de risque potentiels pour la maladie d'Alzheimer a montré qu'une plus grande agréabilité pourrait être un facteur protecteur (Terracciano et al., 2014). En effet, les personnes âgées avec un haut niveau d'agréabilité, souvent caractérisés par une plus grande sympathie et un altruisme prononcé (Costa & McCrae, 1992), ont tendance à bénéficier d'un soutien social plus important (Barańczuk, 2019), ce qui est un facteur de protection contre le déclin cognitif lié à l'âge et la démence (Costa-Cordella et al., 2021; Ishola, 2021; Kuiper et al., 2015). Ainsi,

les personnes agréables, grâce à leurs relations sociales et à leurs activités stimulantes, pourraient connaître un vieillissement cognitif plus sain. Alternativement, cette relation pourrait également s'expliquer par des niveaux de stress plus bas chez les personnes agréables, un autre facteur protecteur contre le déclin cognitif et la démence (Jorm, 2000; Santabárbara et al., 2019).

Cependant, tel que mentionné dans le **Chapitre 2**, il convient de rappeler que les résultats concernant l'Agréabilité et la cognition chez les sujets âgés en bonne santé ne sont pas unanimes dans la littérature. D'autres études n'ont pas trouvé de lien significatif entre ce trait de personnalité et les performances cognitives (Curtis et al., 2015), y compris les fonctions mnésiques (Booth et al., 2006; Luchetti et al., 2016; Simon et al., 2020; Soubelet & Salthouse, 2011). Ces divergences, couplées à la faible taille d'effet observée dans notre étude, soulignent la nécessité de prudence dans l'interprétation de ces résultats.

### 3.1.2. Ouverture et Fluences verbales

Deuxièmement, nous avons également mis en évidence des liens entre l'Ouverture à l'expérience et le score aux épreuves de fluences verbales. Ce trait de personnalité, associé à la curiosité, l'imaginaire et la créativité (Costa & McCrae, 1992), semble favoriser une plus grande flexibilité mentale (i.e., fonctions exécutives) et un répertoire lexical plus riche (i.e., fonctions langagières), favorisant une production verbale rapide et diversifiée. Ces résultats corroborent les travaux antérieurs qui ont identifié des associations similaires chez les personnes âgées (Chapman et al., 2017; Crane et al., 2020).

Comme suggéré précédemment (voir Curtis et al., 2015), le lien entre l'Ouverture et la cognition à un âge avancé pourrait s'expliquer, en partie, par l'hypothèse de la réserve cognitive, qui postule que certains facteurs environnementaux peuvent protéger contre le déclin cognitif lié à l'âge (Stern, 2003, 2012). Il a notamment été démontré que l'engagement cognitif avait un effet protecteur contre le vieillissement cognitif (Adam et al., 2013; Andel et al., 2015). Les individus ayant un haut niveau d'Ouverture sont souvent plus engagés dans des activités stimulantes tout au long de leur vie (comme la lecture de livres ou de journaux, la résolution de mots croisés, etc.) et ont généralement un niveau d'étude plus élevé, cela pourrait contribuer à renforcer leur réserve cognitive et ainsi atténuer les effets du vieillissement cognitif (pour revue voir Curtis et al., 2015). Deux recherches récentes pourraient être mises directement en lien avec nos résultats. Elles ont en effet montré que l'engagement dans des activités médiatise l'association entre l'Ouverture et les fonctions exécutives, indiquant qu'une fréquence plus élevée d'activités de loisirs (chez les individus ayant un haut niveau d'Ouverture) pourrait prédire un déclin moindre des fonctions exécutives (Ihle et al., 2019; Mercuri & Holtzer, 2021). C'est cet engagement dans des activités qui pourrait contribuer à renforcer la réserve cognitive, elle-même associée à un moindre déclin des fonctions exécutives (en particulier de la flexibilité cognitive ; Ihle et al., 2019; Mercuri & Holtzer, 2021)<sup>34</sup>. Ainsi, ces caractéristiques associées à l'Ouverture

---

<sup>34</sup> Il est d'ailleurs pertinent de noter que dans notre étude, le niveau d'éducation est positivement associé au fonctionnement exécutif ainsi qu'à l'Ouverture, suggérant que l'éducation pourrait en partie (mais pas totalement) médiatiser les effets de l'Ouverture sur les fonctions exécutives.

pourraient probablement ralentir les effets négatifs du vieillissement cognitif sur les fonctions exécutives.

### **3.2. Apport de l'Étude 1 et implications cliniques**

L'approche en réseau que nous avons utilisée a permis une compréhension plus approfondie des relations entre traits de personnalité et fonctions cognitives, puisque cette méthode permet de capturer non seulement les liens directs entre ces variables, mais aussi les interactions complexes et les influences réciproques qui peuvent exister entre elles et d'autres facteurs confondants. En particulier, l'Ouverture à l'expérience et, dans une moindre mesure, l'agréabilité se sont révélées être des traits de personnalité ayant une influence significative sur les processus cognitifs.

Ces observations renforcent l'argument en faveur d'une approche intégrative pour l'exploration de la personnalité et de la cognition, révélant des relations et interactions souvent invisibles dans les méthodes d'analyse traditionnelles. De plus, la convergence de nos résultats avec ceux issus d'études antérieures, utilisant diverses méthodologies, souligne la valeur de l'analyse de réseaux comme une méthode à la fois informative et complémentaire pour démêler la complexité des interactions entre les variables psychologiques.

À la lumière de nos résultats, qui corroborent ceux de la littérature existante, plusieurs implications cliniques importantes peuvent être envisagées.

Premièrement, l'identification précoce de traits de personnalité comme l'Ouverture, pourrait permettre aux cliniciens de cibler les individus à risque de déclin cognitif, et ce, avant l'apparition de symptômes cliniques manifestes. Cela permettrait la mise en place de stratégies préventives adaptées pour minimiser les risques de détérioration cognitive ultérieure.

Deuxièmement, étant donné que l'Ouverture à l'expérience tend à diminuer avec l'âge (Roberts et al., 2006), il serait pertinent pour les politiques de santé publique de promouvoir des activités intellectuelles et sociales susceptibles de maintenir ou d'encourager ce trait. Des initiatives telles que la promotion de la lecture, la participation à des activités cognitives stimulantes comme les mots croisés ou les puzzles, ainsi que l'encouragement à maintenir des interactions sociales significatives pourraient contribuer à renforcer la réserve cognitive. Une telle intervention précoce et ciblée pourrait ainsi ralentir les effets négatifs du vieillissement cognitif et améliorer la qualité de vie des personnes âgées.

## **4. Lien entre inflammation et cognition**

### **4.1. Chez les sujets en situation de vieillissement non pathologique.**

#### **4.1.1. Rappels des résultats de l'Étude 1**

Nos résultats n'ont pas révélé de lien significatif entre les marqueurs inflammatoires et les variables cognitives dans notre étude, ce qui est cohérent avec de nombreuses recherches antérieures (Alley et al., 2008; Baune et al., 2008; Dik et al., 2005; Fard et al., 2020). Par ailleurs, nos résultats concordent partiellement avec une étude récente utilisant une analyse

de réseau au sein d'une population similaire à la nôtre. Dans cette étude, Chalmers et al. (2022) ont examiné les associations entre plusieurs marqueurs inflammatoires (IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, CRP), la cognition, la dépression, et d'autres facteurs de risque à deux périodes distinctes, espacées de deux ans. Aucune relation significative n'a été identifiée entre les marqueurs inflammatoires et la cognition. Une exception peut-être notée pour l'IL-8 qui a montré un lien significatif avec la cognition chez les hommes uniquement (ce lien n'est pas retrouvé chez les femmes) et seulement lors de la première vague de mesure. Ce résultat met en lumière la variabilité potentielle des relations identifiées et souligne la nécessité d'une interprétation prudente.

Comme discuté dans notre article, nos résultats soutiennent l'hypothèse que l'inflammation n'affecterait pas les fonctions cognitives chez les personnes âgées sans démence. En effet, son impact pourrait être limité à des pathologies spécifiques, telles que la maladie d'Alzheimer (Todd, 2017). Des recherches supplémentaires sont toutefois nécessaires pour confirmer cette hypothèse car les relations peuvent différer selon les contextes et les méthodologies des études. Nous examinerons plus loin les diverses raisons qui peuvent expliquer l'hétérogénéité des résultats dans la littérature.

#### 4.1.2. Limites identifiées et perspectives

Dans notre étude, bien qu'aucune association n'ait été identifiée entre les marqueurs inflammatoires et les variables cognitives ou les traits de personnalité, l'absence de preuve de ces associations n'équivaut pas à la preuve de leur absence. En effet, et comme décrit dans le **Chapitre 4**, les méthodes de réseaux « traditionnelles » reposent sur une interprétation fréquentiste et ne permettent pas de quantifier l'incertitude en faveur de l'exclusion des *edges*. Or, comme nous l'avons expliqué, un *edge* pourrait être absent soit parce qu'il est réellement absent soit, aussi, en raison d'un manque d'information (i.e., valeur du paramètre très incertaine).

Le fait de ne pas pouvoir quantifier efficacement ces incertitudes peut conduire à des conclusions potentiellement erronées sur la structure du réseau. Afin de surmonter cette limitation, dans une deuxième étude, nous avons adopté une approche bayésienne des réseaux auprès d'une population de patients atteints de troubles bipolaires.

## 4.2. Dans le contexte des troubles bipolaires

Tel que décrit dans le **Chapitre 2**, des relations entre inflammation et cognition ont été établies chez des patients atteints de troubles psychiatriques, notamment dans le cadre des troubles bipolaires (Mario et al., 2024; Misiak et al., 2018b). Toutefois, il existe une hétérogénéité notable à travers les études. Certaines ont observé des associations, souvent avec une faible taille d'effet, tandis que d'autres n'ont pas identifié de relations similaires (Mario et al., 2024; Morrens et al., 2022).

### 4.2.1. Apports de l'Étude 2

Une des limites importantes de l'ensemble des études évaluant les liens entre cognition et inflammation est qu'elles reposaient sur des inférences fréquentistes, qui ne permettent pas

de quantifier l'incertitude concernant les relations et notamment l'absence de relation. A notre connaissance, aucune étude n'avait jusqu'ici investigué ces relations à l'aide d'une approche bayésienne. Par ailleurs, les interactions entre l'inflammation et la cognition sont influencées par une gamme complexe de facteurs. L'approche par réseau, en offrant une perspective plus globale, nous a permis de démêler ces interactions de manière plus fine et nuancée.

Nous avons ainsi réalisé une analyse bayésienne de réseau sur un large échantillon d'individus, avec les valeurs de la CRP comme indicateur principal de l'inflammation, ainsi que sur un sous-échantillon d'individus, pour lesquels des marqueurs inflammatoires supplémentaires étaient disponibles (tels que l'IL-6 et le facteur de nécrose TNF- $\alpha$ ). Nos analyses n'ont révélé aucune association significative entre ces marqueurs inflammatoires et les fonctions cognitives. De plus, la rigueur méthodologique de notre étude a permis de fournir des indicateurs robustes confirmant la preuve de l'absence de lien entre ces variables.

Bien que notre étude soit la première à utiliser la méthode d'analyse de réseaux (qui plus est bayésienne) dans l'étude d'une population de patients atteints de troubles bipolaires, les résultats identifiés pourraient cependant gagner à être discutés au regard d'études antérieures ayant également utilisé la méthode d'analyse de réseaux dans d'autres populations. A ce jour, seules deux études (notre **Étude 1** et celle de Chalmers et al., 2022) ont utilisé l'analyse de réseaux (fréquentiste) pour analyser les relations entre cognition et inflammation au sein d'échantillons de personnes âgées en bonne santé. Dans ces deux études, aucune association n'était mise en évidence entre la cognition et la CRP, l'IL-6 (**Étude 1**, Chalmers et al., 2022), ainsi que le TNF- $\alpha$  (**Étude 1**). Toutefois, la méthodologie fréquentiste employée ne permettait pas de quantifier l'incertitude concernant cette absence de relation (autrement dit les preuves d'une absence de relation). Dans notre **Étude 2**, le recours à une analyse bayésienne a permis d'aller plus loin, en identifiant des preuves solides en faveur d'une absence de relation entre la CRP et la cognition.

Dans notre sous-échantillon, la majorité des *edges* ont montré des preuves solides en faveur de l'absence de relation entre marqueurs inflammatoires et cognition. Toutefois, il faut noter que l'étude des liens entre certains de ces marqueurs inflammatoires et certaines fonctions cognitives a conduit à identifier un niveau de preuves non concluant quant à l'absence de relation<sup>35</sup>. Ce résultat souligne la nécessité de faire preuve de prudence dans la généralisation de l'interprétation de ces absences d'associations.

Nos résultats vont donc dans le sens d'études précédentes qui n'avaient rapporté aucun lien significatif entre la cognition et CRP (Hope et al., 2015b; Hoseth et al., 2016; Huang et al., 2022; Rahmani et al., 2021), IL-6 (Chakrabarty et al., 2019; Hoseth et al., 2016; Huang et al., 2022; King et al., 2019; Mora et al., 2019) et TNF- $\alpha$  (Barbosa et al., 2018; Huang et al., 2022; King et al., 2019; Mora et al., 2019). Nos analyses vont cependant plus loin en établissant des preuves en faveur d'une absence de relation, révélant ainsi une lecture absente des analyses de réseaux traditionnel basées sur l'inférence fréquentiste.

---

<sup>35</sup> Toutefois, il est également important de considérer que ces résultats sont probablement liés à la taille réduite de cet échantillon, qui offrait une puissance statistique inférieure par rapport à l'échantillon complet.

#### 4.2.2. Explications potentielles pour l'absence d'association : hypothèses et perspectives

Bien que nos résultats robustes indiquent une absence d'association entre les marqueurs inflammatoires et la cognition, ils ne permettent pas d'exclure complètement la possibilité que l'inflammation biologique puisse altérer le fonctionnement cognitif (Morrens et al., 2022). Plusieurs limites de notre design expérimental doivent être discutées et pourraient expliquer cette apparente contradiction. Nous allons aborder certaines de ces hypothèses de manière plus approfondie.

Premièrement, bien que nos résultats n'indiquent pas d'association entre les marqueurs inflammatoires et nos variables cognitives, un rôle potentiel de l'inflammation sur les fonctions cognitives ne peut être totalement exclu, car, dans notre échantillon, les valeurs pour l'ensemble des cytokines (IL-4, IL-2, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , etc.) n'ont pas été évaluées.

Deuxièmement, l'absence d'association pourrait résulter du design transversal de notre étude qui ne permet pas de capturer le lien dynamique entre inflammation et cognition. Par exemple, dans l'étude de Mac Giollabhui et al. (2024), l'inflammation chronique était associée à la cognition au fil du temps, mais aucune association significative n'a été observée dans les analyses transversales. Comme suggéré par Morrens et al. (2022), cette divergence pourrait s'expliquer par la nature dimensionnelle et dynamique des deux processus : la cognition tend à être stable, avec un déclin progressif, tandis que l'inflammation peut connaître de fortes variations au fil du temps.

Troisièmement, les associations entre inflammation et cognition sont souvent hétérogènes et manquent de cohérence dans la littérature, comme mentionné précédemment. Cette inconsistance pourrait être, en partie, attribuée à l'hétérogénéité inhérente aux populations cliniques. En effet, les diagnostics formulés selon les classifications internationales ne permettent pas de capturer l'hétérogénéité physiopathologique sous-jacente. Les patients portant un même diagnostic présentent une diversité de symptômes et de mécanismes pathogéniques sous-jacents qui, lorsqu'ils sont regroupés dans des analyses globales, peuvent masquer des associations spécifiques susceptibles d'exister uniquement au sein de sous-groupes plus homogènes. À titre d'exemple, l'étude de Chalmers et al. (2022), décrite précédemment, mettait en évidence une association entre IL-8 et la cognition, présente seulement dans le groupe des hommes. Ainsi, une limite notable de notre étude pourrait résider dans le fait que nous avons examiné les échantillons de patients de manière globale, sans identifier de sous-groupes cliniques spécifiques. Notre approche pourrait avoir masqué des relations entre inflammation et cognition, qui pourraient émerger de manière plus distincte au sein de sous-groupes homogènes.

Quatrièmement, il peut être important de noter l'existence de critiques concernant l'utilisation de prélèvements sanguins périphériques comme reflet de l'inflammation centrale. Bien que certaines recherches aient rapporté une corrélation entre les marqueurs inflammatoires périphériques et centraux chez les patients atteints de TDM (Felger et al., 2020), une méta-analyse récente a indiqué que la plupart des études évaluant ces associations n'ont pas trouvé de corrélation (Enache et al., 2019). Ces résultats suggèrent que le lien entre

l'inflammation périphérique et l'inflammation centrale ne serait pas évident<sup>36</sup>, remettant ainsi en question l'hypothèse selon laquelle l'inflammation centrale découle d'une inflammation périphérique accrue dans le TDM (Enache et al., 2019).

#### 4.2.3. Facteurs contribuant à l'hétérogénéité des études

Une méta-analyse très récente propose une grille de lecture aux facteurs pouvant contribuer à la variabilité entre les études. Nous proposons de les lister rapidement et de les mettre en perspective avec notre étude.

Dans leur méta-analyse, Mario et al.(2024) rapportent que la variabilité entre les études pourrait être attribuée à plusieurs facteurs. Parmi eux, les différentes phases de la maladie pourraient influencer le degré d'altération cognitives (**Chapitre 1**) et la dysrégulation du système immunitaire. Il a en effet été montré que l'état inflammatoire peut varier au cours des phases dépressive, maniaque et euthymique chez des patients avec un trouble bipolaire (Sayana et al., 2017). Dans notre étude, nous avons pris en compte ces aspects liés à la symptomatologie en intégrant des variables évaluant la sévérité des symptômes dépressifs et maniaques.

De plus, la variabilité dans les méthodes d'échantillonnage et les approches d'évaluation de la cognition complique la comparaison des résultats. Par exemple, certaines études utilisent des screening cognitifs, tandis que d'autres procèdent à une évaluation complète du fonctionnement cognitif. Dans notre étude, nous avons utilisé plusieurs épreuves issues d'un bilan neuropsychologique complet, qui reflètent de manière plus précise le fonctionnement cognitif des individus.

Enfin, les procédures d'échantillonnage biologique diffèrent entre les études (par exemple, en ce qui concerne les types de matériel biologique utilisés pour mesurer les altérations des cytokines, y compris le sérum, les niveaux de plasma et l'ARNm). Mario et al.(2024) rapportent qu'il est bien établi que le fonctionnement du système immunitaire suit des rythmes circadiens spécifiques, régulés et coordonnés par le noyau suprachiasmatique (SCN). Par conséquent, la variation diurne des cytokines inflammatoires peut introduire des biais si les échantillons sont prélevés sans considérer l'heure de la journée. Dans notre étude, le protocole de prélèvement sanguin était uniformisé pour l'ensemble de la cohorte. Plus précisément, un échantillon de sang à jeun a été prélevé chez tous les patients entre 7h et 9h du matin. Cela a permis de limiter l'hétérogénéité au sein de notre échantillon.

#### 4.3. Conclusion

Dans nos deux études portant sur des populations clinique et non clinique nous n'avons pas identifié de lien entre certains marqueurs inflammatoires et les fonctions cognitives. Plus encore, grâce à notre approche bayésienne dans la seconde étude, nous avons pu mettre en évidence un haut niveau de preuve en faveur de l'absence d'association au sein de la population clinique (patients atteint de troubles bipolaires). Cependant, une prudence s'impose quant à l'interprétation de cette absence de relation, et plusieurs hypothèses alternatives ont été exposées pour expliquer ces résultats.

---

<sup>36</sup> Ce qui a conduit certains auteurs à avancer que les médiateurs inflammatoires pourraient être sécrétés indépendamment dans les deux compartiments (Schmidt-Morgenroth et al., 2023).

Nous avons vu, au **Chapitre 4**, que l'analyse bayésienne offre la possibilité d'intégrer des connaissances préalables (i.e., les *priors*) dans l'analyse, dans le but d'affiner les résultats et d'enrichir l'interprétation des données. Par conséquent, de futures études utilisant une telle approche bayésienne dans l'analyse par réseau devraient bénéficier de l'intégration de nos résultats pour guider le développement de modèles plus robustes et informatifs.

La pratique d'une telle incrémentation des résultats est cependant limitée par l'absence actuelle de recommandations standardisées pour l'élicitation des *priors* dans le cadre de l'analyse de réseaux. Dans la section « 6. Aspects méthodologiques », nous présentons une méthode innovante permettant de surmonter cette limitation. Nous présenterons par ailleurs les résultats de l'**Étude 3**, pour laquelle nous avons adopté une telle méthode pour l'exploration des relations entre cognition, fonctionnement et qualité de vie chez des individus présentant un TSS.

## 5. Cognition, fonctionnement et qualité de vie dans le trouble du spectre de la schizophrénie

Cette troisième étude intègre les variables de fonctionnement et de qualité de vie. En effet, tel que décrit dans le **Chapitre 1**, de telles variables sont susceptibles d'être influencées par les fonctions cognitives mais n'ont pas été incluses dans les précédentes études. Les relations qu'entretiennent les variables cognitives avec le fonctionnement et/ou la qualité de vie dans un cadre global restent encore trop peu explorées.

### 5.1. Résumé des résultats de l'Étude 3

Dans notre **Étude 3**, nous avons montré que chez des individus atteints de TSS, la VdT et la mémoire épisodique étaient les seules variables cognitives connectées à l'échelle de fonctionnement global (GAF). En revanche, aucune variable cognitive n'était reliée à la qualité de vie subjective (QVS) telle que rapportée par les patients, celle-ci étant uniquement liée à la GAF. Ainsi, la perception de la qualité de vie semble davantage influencée par le niveau de fonctionnement au quotidien que par le fonctionnement cognitif chez des individus atteints d'un TSS.

#### 5.1.1. Limites

Une des principales limites de notre étude concerne l'utilisation de certains instruments de mesures. Notamment, l'échelle GAF, utilisée pour évaluer le fonctionnement, peut être critiquée car elle combine à la fois la sévérité des symptômes *et* le niveau de fonctionnement général, ce qui peut biaiser les mesures fonctionnelles en fonction de la gravité des symptômes. Cela peut influencer l'interprétation du réseau et notamment le sens des relations.

En effet, nous avons interprété la relation entre VdT et GAF comme le fait qu'une faible VdT cause un mauvais fonctionnement. Or, il est également possible que ce soit la dimension symptomatologique de la pathologie mesurée par la GAF qui puisse influencer la VdT. De plus, comme mentionné dans le **Chapitre 1**, la GAF évalue le fonctionnement global sans

fournir d'information spécifique sur les différents domaines du fonctionnement, ce qui peut limiter nos interprétations. La même limite s'applique à notre mesure de QVS.

## 5.2. Apport de l'Étude 3

Malgré ces limites, nos résultats corroborent la littérature existante et contribuent à enrichir la compréhension des interactions complexes entre cognition, fonctionnement et qualité de vie. D'un point de vue méthodologique, la principale force de notre étude réside dans l'utilisation du cadre bayésien, qui nous a permis d'incorporer *plusieurs priors informés* issus d'études antérieures ayant utilisé les analyses de réseaux. En effet, au-delà de mesurer un Facteur de Bayes (tel que dans l'**Étude 2**), cette approche a permis de clarifier les zones d'incertitude concernant l'absence de liens, en fournissant des preuves plus robustes pour interpréter leur absence.

En effet, lorsque nous nous basions uniquement sur le facteur Bayes, les liens entre la VdT et la QVS, ainsi qu'entre l'attention et le fonctionnement global (GAF), étaient non concluants quant à leur absence. Cependant, en tenant compte des connaissances préalables, les *posterior odds* ont fourni des preuves en faveur de l'absence de ces relations. Cela souligne l'importance cruciale de déterminer un facteur Bayes dans le cadre des connaissances préexistantes.

En outre, l'approche bayésienne nous a permis une quantification précise des preuves concernant la présence ou l'absence de liens, fournissant une analyse plus robuste et nuancée. A la différence des analyses de réseaux traditionnelles (reposant sur l'inférence fréquentiste) qui ne permettent pas de quantifier efficacement de telles incertitudes, notre approche a révélé que de nombreuses associations partielles étaient incertaines, soulignant la nécessité de prudence dans leur interprétation.

Ces résultats soulignent que l'intégration des études de réseaux en psychologie avec cette méthode d'élicitation de *priors* pourrait considérablement enrichir la qualité des inférences tirées des analyses. Dans la prochaine partie nous allons détailler notre méthode de construction des *priors* et quelles sont ses limites.

## Partie 3

### Aspects méthodologiques

#### 6. Méthode d'élicitation des *priors* dans l'analyse de réseaux

Une des contributions majeures de ce travail de thèse a constitué à élaborer une méthode nouvelle d'élicitation de *priors* dans le cadre d'analyse de réseaux. Cette méthode contribue, pour la première fois, à l'élaboration de standards méthodologiques pouvant être utilisés dans de futures études.

##### 6.1. Élicitation des *priors* pour les *edges* du réseau

Pour rappel, afin d'informer nos analyses à partir des résultats des études antérieures, nous avons établi un *prior* pour l'inclusion des liens dans notre réseau. Ces *priors* étaient spécifiques à chaque *edge*.

Pour ce faire, nous avons utilisé des études publiées (sélectionnées selon des critères d'éligibilité), en nous concentrant, dans un premier temps, sur l'information indiquant l'identification d'un lien spécifique entre deux *nodes* du réseau (i.e., information binaire de type présence ou absence du lien).

Nous avons supposé que la probabilité d'inclusion de chaque *edge*, notée  $\theta_{ij}$ , suit une distribution statistique appelée "bêta", définie par deux paramètres,  $\alpha$  et  $\beta$ . Lorsqu'une étude antérieure avait trouvé une association pour un *edge*, nous augmentions la valeur de  $\alpha$ . En revanche, si une étude avait examiné l'*edge* mais n'avait pas trouvé d'association, nous augmentions la valeur de  $\beta$ . Cette méthode nous permettait d'actualiser la probabilité d'inclusion de chaque *edge* en tenant compte des résultats antérieurs (voir **box 7** pour la modélisation mathématique).

Comme l'inférence fréquentiste utilisée dans les précédentes analyses de réseaux ne permet pas de tester directement la preuve de l'absence d'un *edge* (et donc de savoir si un *edge* a été exclu parce qu'il était trop instable ou vraiment inexistant), nous avons spécifié que  $\beta_0 = \alpha/2$ . Cela signifie que la mise à jour des croyances est plus forte pour la présence d'un *edge*<sup>37</sup>.

Enfin, nous avons également pris en compte la qualité des études. Pour ce faire, nous avons créé un facteur de pénalisation  $\delta_s$  qui a permis d'ajuster la contribution de chaque étude en fonction de sa qualité. Nos critères étaient basés sur deux facteurs : le nombre de sujets et le nombre de *nodes* dans chaque étude. Une étude de meilleure qualité se

<sup>37</sup> Cela signifiait que l'absence antérieure d'un *edge* avait moins d'impact sur la valeur du *prior* calculé que la présence antérieure d'un *edge*.

caractérisait par un plus grand nombre de sujets et un nombre plus réduit de *nodes*, indiquant une inférence plus robuste.

#### Box 7. Modélisation de la probabilité d'inclusion des *edges*

Nous avons supposé que la probabilité d'inclusion de chaque lien  $\theta_{ij}$  suit une distribution bêta avec les paramètres  $\alpha$  et  $\beta$ .

$$\theta_{ij} = \alpha_{ij} / (\alpha_{ij} + \beta_{ij})$$

Mise à jour des paramètres :

- Si une étude antérieure a trouvé une association pour le lien : mise à jour de  $\alpha$
- Si une étude n'a pas trouvé d'association : mise à jour de  $\beta$

Les paramètres sont calculés comme suit :

$$\alpha_{ij} = \alpha' + \sum \alpha_0 \delta_s$$

$$\beta_{ij} = \beta' + \sum \beta_0 \delta_s$$

où :

- $\alpha'$  et  $\beta'$  représentent les informations préalables en l'absence d'études antérieures
- $\alpha_0$  et  $\beta_0$  reflètent l'importance accordée aux mises à jour, avec  $\beta_0 = \alpha_0 / 2$  pour renforcer la mise à jour en cas de présence de lien
- $\delta_s$  est un terme de pénalisation pour tenir compte de la qualité des études sélectionnées

Étant donné que les *priors* peuvent influencer les résultats, nous avons mené une **analyse de sensibilité** pour évaluer l'impact de nos hypothèses initiales sur les conclusions finales. Cette analyse a consisté à faire varier arbitrairement deux paramètres de mise à jour des croyances :  $\alpha_0$  et  $\beta_0$ . Plus précisément,  $\alpha_0$  a été ajusté à certaines valeurs (1, 4 et 8), tandis que  $\beta_0$  a été ajusté à d'autres valeurs (2 et 4). Ces ajustements nous ont permis d'examiner la robustesse de nos résultats par rapport à des variations des hypothèses de départ. En effectuant ces variations, nous avons pu déterminer si, et dans quelle mesure, les conclusions obtenues étaient sensibles aux modifications des *priors*, ce qui est essentiel pour garantir la fiabilité et la validité des résultats.

Cette méthode a d'ores et déjà été appliquée à un ensemble de données (dans le cadre de notre **Étude 3**), nous permettant d'estimer et d'incorporer plusieurs *priors* informés (sur la base des études antérieures). Cette méthode a ainsi montré son intérêt dans la clarification de certaines zones d'incertitude concernant l'absence de liens entre certaines variables.

Bien que cette méthode nous ait permis d'améliorer la précision des inférences en tenant compte des études existantes, certaines limitations subsistent et certains aspects pourraient

être optimisés afin de l'affiner davantage. La section suivante examinera ces aspects en détail et proposera des pistes pour de futures améliorations.

## 6.2. Limites et proposition de nouveaux critères pour améliorer la méthode d'élicitation du *prior*

### 6.2.1. Évaluation de la qualité des études utilisées pour l'élicitation du *prior*

Tel que mentionné plus haut, afin d'évaluer la qualité des études utilisées pour éliciter nos *priors*, nous avons choisi comme critères la taille d'échantillon et le nombre de variables. Cela peut être critiqué. En effet, ces critères seuls ne suffisent pas à assurer une évaluation rigoureuse de la qualité des études. D'autres éléments mériteraient également d'être considérés, tels que : i) la qualité des instruments de mesure utilisés dans l'étude, et/ou ii) la méthode statistique employée<sup>38</sup>.

i) **Qualité des instruments de mesure** : L'évaluation rigoureuse de la qualité des études peut être renforcée en considérant la qualité des instruments de mesure utilisés. Les études employant des tests ou des échelles dont les propriétés psychométriques sont robustes pourraient être jugées comme étant de meilleure qualité. Par exemple, dans le domaine de la neuropsychologie appliquée aux troubles schizophréniques, les tests issus de la batterie MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) se distinguent par leur capacité à fournir une évaluation fiable, valide et exhaustive des principaux domaines cognitifs affectés par la maladie (Marder, 2006; Nuechterlein et al., 2008). Ces instruments, en raison de leur qualité psychométrique, permettent une évaluation plus précise et crédible des déficits cognitifs associés.

ii) **Méthode statistique employée** : Nous avons pris soin de considérer la méthode statistique employée comme critère lors de la sélection de nos études afin d'obtenir une certaine homogénéité (en ne retenant que celles ayant recours à la méthode de régularisation LASSO). Cependant, nous n'avons pas complètement éliminé certaines limites pouvant être associées à cette méthode de régularisation. En particulier, le paramètre de régularisation  $\lambda$  (i.e., « *tuning parameter* ») pouvait varier d'une étude à l'autre, ce qui est susceptible d'avoir engendré des estimations de réseaux avec des niveaux de pénalisation différents. Les réseaux obtenus avec un paramètre de régularisation faible (i.e., avec une pénalisation moindre) incluent des *edges* qui n'auraient pas été retenus avec un paramètre de régularisation plus élevé. Ce paramètre de régularisation n'a pas été pris en compte dans notre analyse. Or, les études utilisant un haut seuil de pénalisation (et donc un réseau parsemé, plus strict sur l'inclusion des *edges*) pourraient, par exemple, être considérées comme étant de plus haute qualité, en comparaison aux études utilisant un faible seuil de pénalisation.

### 6.2.2. Pénaliser les *edges* absents versus privilégier des études bayésiennes

De plus, tel que mentionné dans les **Chapitres 3 et 4**, l'approche traditionnelle par LASSO ne permet pas de tester l'absence d'un *edge*. Bien que nous ayons pris en compte cet aspect lors de l'élicitation du *prior*, les études de réseaux utilisant une méthode

<sup>38</sup> Nous proposons ces critères dans le cadre de l'élicitation des *priors* au sein d'un cadre bayésien ; néanmoins, ils pourraient également être appliqués dans le contexte de futures revues systématiques ou méta-analyses.

bayésienne devraient être privilégiées (ou considérées de plus haute qualité) car elles offrent la possibilité de tester de manière rigoureuse la présence ou l'absence d'un *edge*. La sélection stricte d'études bayésiennes conduirait à ne plus avoir à pénaliser les *edges* absents, améliorant la stabilité de l'élicitation du *prior*.

Toutefois, en raison de la nouveauté du cadre de l'analyse bayésienne des réseaux, il existe actuellement peu d'études, voire aucune selon les domaines, employant ce type d'analyse, ce qui limite la possibilité d'en faire un critère de sélection dans notre méthode d'élicitation. On peut cependant espérer que ce critère puisse être applicable dans les prochaines années.

### 6.2.3. Étendre la méthodologie à d'autres aspects du réseau

En utilisant l'approche bayésienne, notre méthode a permis l'élicitation de *priors* pour un seul aspect du réseau (la présence ou l'absence d'*edges*). Néanmoins, elle pourrait être étendue à d'autres caractéristiques de ces *edges* tels que les paramètres (e.g., forces des associations ou forces des corrélations partielles). En fonction des questions de recherche, elle pourrait également être élargie à d'autres mesures du réseau, telles que les indices de centralité. En intégrant les connaissances antérieures concernant ces indices, il serait possible de réduire l'hétérogénéité et l'incertitude associées dans les études.

Il existe toutefois une limite majeure à étendre l'approche bayésienne aux indices de centralité. En effet, selon les variables incluses dans le réseau, la valeur de centralité des *nodes* varie. Par exemple, dans le cadre d'études portant sur les troubles schizophréniques, les *nodes* représentant les symptômes positifs apparaissent souvent comme les plus centraux. Cependant, lorsque les *nodes* cognitifs sont inclus dans ces réseaux, ce sont ces derniers qui ont tendance à apparaître comme les plus centraux (Buchwald et al., 2024)<sup>39</sup>. Par conséquent, afin de garantir une certaine cohérence, un critère supplémentaire pourrait être la nécessité que les études antérieures portent sur les mêmes variables (ou au moins les mêmes domaines de variables) que celles sélectionnées dans l'étude pour laquelle les *priors* sont élicités.

Il est important de souligner une limite supplémentaire. Dans le contexte de la neuropsychologie appliquée aux troubles schizophréniques, il existe à ce jour un nombre limité de travaux ayant mesuré les indices de centralité.

## 6.3. Contribution

Malgré les limitations énoncées, notre méthode constitue un progrès significatif dans la spécification des *priors*, en étant la première à être proposée dans le cadre des analyses de réseaux. Nous sommes parvenus à limiter la question de la subjectivité souvent associée aux *priors*, un aspect fréquemment critiqué dans les travaux antérieurs. Comme mentionné dans le **Chapitre 4**, certains chercheurs ont privilégié l'utilisation de *priors* vagues en raison de la subjectivité perçue des *priors* informatifs, en l'absence de standards clairs pour leur

---

<sup>39</sup> De tels résultats corroborent certaines propositions théoriques qui affirment que la schizophrénie serait principalement un trouble de la cognition (Kahn & Keefe, 2013).

---

estimation jusqu'à ce jour (Keysers et al., 2020). Pour Lee & Vanpaemel (2018), c'est justement cette absence qui aurait contribué à l'utilisation répandue de *priors* vagues.

La méthode que nous proposons offre une réponse aux deux préoccupations principales s'agissant de la spécification des *priors* : subjectivité dans l'estimation et absence de méthode. Nous proposons en effet une approche structurée conduisant à éliciter des *priors* informatifs, tout en capturant un maximum d'informations pertinentes de façon objective. La définition de standards systématiques permet de réduire la subjectivité inhérente à chaque chercheur. Nous espérons ainsi contribuer à une meilleure intégration des *priors* dans les analyses bayésiennes de réseaux PMRF, en réduisant la subjectivité et en améliorant la précision des inférences.

## 7. Conclusions et perspectives

### 7.1. Vers une perspective intégrative de la cognition

Les travaux présentés dans ce travail de thèse avaient pour but d'améliorer la compréhension des relations entre les fonctions cognitives et certains de leurs facteurs associés en utilisant une approche par réseau. Plus précisément, nous avons cherché à identifier comment les fonctions cognitives sont reliées à des facteurs tels que les traits de personnalité, les marqueurs immuno-inflammatoires périphériques, le fonctionnement et la qualité de vie des individus, dans diverses populations cliniques et non cliniques. Afin d'améliorer la robustesse et la fiabilité des conclusions tirées de nos résultats, nous avons employé une analyse bayésienne des réseaux et développé une méthode innovante permettant d'incorporer les connaissances issues de précédentes études d'analyse de réseaux.

Dans l'ensemble de nos études, et quelle que soit la population étudiée, les variables cognitives se sont révélées être fortement interconnectées, ce qui témoigne d'un réseau complexe et intégré. Ce constat, qui reste inaccessible en examinant uniquement les scores comportementaux, met en lumière le fait que les processus cognitifs ne fonctionnent pas isolément, mais plutôt en interaction constante. En revanche, les autres variables du réseau, qu'il s'agisse de facteurs confondants, de traits de personnalité ou de variables de fonctionnement, n'ont montré des relations qu'avec un faible nombre de variables cognitives, indiquant des liens plus ciblés ou spécifiques.

Nous avons notamment mis en évidence des relations étroites entre certains traits de personnalité et des variables cognitives au sein d'une population âgée saine (**Étude 1**). Plus spécifiquement, des relations ont été mises en évidence entre l'Ouverture et les fonctions exécutives, ainsi qu'entre l'Agréabilité et la mémoire. Toutefois, contrairement à ce que la littérature pouvait suggérer, nous n'avons pas trouvé de lien entre les marqueurs inflammatoires et les fonctions cognitives, que ce soit dans la population âgée saine ou chez des individus avec des troubles bipolaires (**Études 1 et 2**). Enfin, seules la vitesse de traitement et la mémoire se sont avérées associées au niveau de fonctionnement chez des sujets vivant avec un trouble du spectre de la schizophrénie (**Étude 3**).

Les résultats de cette thèse contribuent à enrichir notre compréhension de la cognition en adoptant une perspective intégrative, qui combine des éléments issus aussi bien de la psychologie que de l'immunologie. Nos conclusions suggèrent que la cognition peut être appréhendée de manière plus complète en considérant l'interaction complexe entre diverses fonctions cognitives ainsi qu'avec certains facteurs susceptibles de moduler ces fonctions. En d'autres termes, cette approche révèle que la cognition ne se limite pas à des processus isolés, mais qu'elle est influencée par un réseau dynamique de facteurs interconnectés.

### 7.2. Perspectives et application clinique des réseaux

À la différence des approches classiques qui ne reflètent pas la complexité des processus cognitifs évalués en neuropsychologie et semblent faiblement écologiques, l'approche par

réseau permet de caractériser la complexité de l'évaluation neuropsychologique de manière parcimonieuse et compréhensible (Tosi et al., 2020). Cependant, bien que prometteuse, cette approche nécessite encore des validations supplémentaires avant de pouvoir être recommandée en clinique (voir section 2.2. Intervention sur un nœud cognitif central & Ferguson, 2022).

Notamment, en ce qui concerne ce travail de thèse, le design transversal des travaux réalisés limite l'interprétation causale des résultats et, par conséquent, les applications cliniques directes. Des études longitudinales, et plus particulièrement interventionnelles, seraient nécessaires. Elles permettraient non seulement d'examiner les changements dynamiques dans la structure du réseau cognitif à la suite d'une pathologie par exemple, mais aussi d'identifier les fonctions cognitives spécifiques sur lesquels les interventions exercent un effet.

Pour aller encore plus loin, dans une perspective de développement d'interventions personnalisées, des modèles de réseaux idiographiques, relatifs à l'étude descriptive de cas singuliers (en opposition aux réseaux nomothétiques décrits jusqu'à présent), pourraient s'avérer bénéfiques. Ces modèles postulent que l'analyse des données au niveau individuel (*within-subject*), plutôt qu'au niveau des groupes, permettrait une compréhension plus détaillée des relations entre les variables spécifiques à chaque patient. En effet, les processus de changement observés au niveau groupal ne s'appliquent pas nécessairement au niveau individuel (Hofmann et al., 2020). En d'autres termes, le groupe ne peut être assimilé à l'individu. Cette distinction s'aligne avec la notion d'ergodicité développée par Molenaar (2004)<sup>40</sup>, qui souligne que les dynamiques psychologiques et comportementales devraient être analysées dans leur contexte individuel afin de saisir pleinement les mécanismes de changement. L'utilisation de modèles idiographiques offrirait ainsi la possibilité de capturer les interactions dynamiques entre les variables au fil du temps pour chaque individu, facilitant l'identification de facteurs de risque propres à celui-ci. Cette approche permettrait, par conséquent, d'élaborer des stratégies d'intervention hautement personnalisées, adaptées aux besoins spécifiques de chaque patient.

Cependant, bien que de telles approches commencent à se développer en psychopathologie, elles semblent présenter plusieurs défis en neuropsychologie. En effet, pour effectuer de telles analyses, de très nombreuses données longitudinales sont nécessaires et le recueil de données cognitives, à la différence de celui des symptômes, demande un investissement important pour les patients. De plus, il faudra tenir compte d'autres contraintes, tels que la fiabilité des mesures, et les effets de test-retest.

Ainsi, bien que l'approche par réseau offre une vision novatrice et enrichissante de la cognition et des troubles cognitifs, il apparaît essentiel de poursuivre les recherches pour affiner ces modèles et améliorer sa validité et son applicabilité en clinique.

---

<sup>40</sup> L'ergodicité fait référence au postulat que les conclusions tirées d'analyses de groupe (basées sur des moyennes) peuvent être appliquées à chaque individu du groupe, à condition que deux critères soient respectés : la stationnarité (les propriétés d'un individu restent stables dans le temps) et l'homogénéité (les individus dans le groupe se comportent de manière similaire). Cependant, Molenaar (2004) souligne que ces conditions sont rarement respectées en psychologie, rendant les modèles nomothétiques moins adaptés pour capturer les dynamiques individuelles. Il prône donc des approches idiographiques, centrées sur l'individu, pour mieux refléter la complexité des interactions propres à chaque patient.





# **ANNEXES**

---



# ANNEXE 1

## Supplementary Materials for: Network analysis of the associations between personality traits, cognitive functioning, and inflammatory markers in healthy elderly individuals

### CONTENTS

Supplementary Table 1. Missing values and data transformation

Supplementary Table 2. Summary of bootstrap results for network A

Supplementary Table 3. Summary of bootstrap results for network B

#### Assessment of Inflammatory Biomarkers

Supplementary Figure 1. Network A — bootstrapped confidence intervals (CIs) of estimated edge-weights

Supplementary Figure 2. Network B — bootstrapped confidence intervals (CIs) of estimated edge-weights

Supplementary Figure 3. Spearman correlation coefficients between inflammatory markers

**Supplementary Table 1.** Missing values (MV), N = 720 participants.

Domain	Variable	MV, n (%)
Cognition	FCSR Free recall 1	31 (4.3)
	FCSR Free recall 2	38 (5.3)
	FCSR Free recall 3	39 (5.4)
	Verbal Fluency semantic	36 (5.0)
	Verbal Fluency phonemic	36 (5.0)
	STROOP interference	6 (0.8)
	DO40	27 (3.8)
	MMSE	None
Inflammation markers	IL-6	34 (4.7)
	IL-1 $\beta$	35 (4.9)
	TNF- $\alpha$	33 (4.6)
	CRP	None
Personality	Neuroticism	None
	Extraversion	None
	Openness	None
	Agreeableness	None
	Conscientiousness	None
Covariates	Sex	None
	Age	None
	Ethnicity	None
	Education	37 (5.1)
	CES-D	70 (9.7)
	Alcohol	None
	Physical activity	94 (13.1)
	Smoking	3 (0.4)
	Waist circumference	3 (0.4)
	Hip circumference	3 (0.4)

*Note.* FCSR = Free and Cued Selective Reminding test; DO40 = Picture-naming test; MMSE = Mini-Mental State Examination; IL-6 = Interleukin-6; IL-1 $\beta$  = Interleukin-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$  = Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ; CRP = C-reactive protein; CES-D = Center for Epidemiologic Studies Depression scale.

**Supplementary Table 2.** Summary of bootstrapped results in network A (only non-zero edges are reported). Edges are ranked by absolute weight. “Prop0” indicates the proportion of times parameters were estimated to be zero.

Edge		Bootstrap results				
		sample	mean	CI lower	CI upper	Prop0
Verbal Fluency	DO40	0.31	0.31	0.16	0.47	0.4
Free Recall	Verbal Fluency	0.30	0.30	0.23	0.37	0
IL-6	TNF- $\alpha$	0.26	0.27	0.19	0.33	0
Extraversion	Conscientiousness	0.24	0.24	0.16	0.31	0
Neuroticism	Extraversion	-0.24	-0.25	-0.32	-0.17	0
IL-6	IL-1 $\beta$	0.22	0.23	0.14	0.30	0
Neuroticism	Conscientiousness	-0.21	-0.21	-0.28	-0.13	0
Free Recall	MMSE	0.21	0.18	0.08	0.34	1.4
Agreeableness	Conscientiousness	0.20	0.21	0.12	0.28	0
Verbal Fluency	Openness	0.18	0.18	0.11	0.24	0
Extraversion	Openness	0.17	0.16	0.09	0.24	0.1
Stroop	DO40	0.14	0.09	-0.09	0.37	55.3
IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$	0.13	0.13	0.05	0.21	0.7
Stroop	Openness	0.09	0.06	-0.04	0.22	44.9
Free Recall	Agreeableness	0.09	0.09	0.01	0.17	5.8
Verbal Fluency	MMSE	0.08	0.08	-0.05	0.20	24.4
Neuroticism	Agreeableness	-0.08	-0.08	-0.16	0.01	9.6
Verbal Fluency	Stroop	0.07	0.06	-0.05	0.18	39.3

*Note.* DO40 = Picture-naming test; MMSE = Mini-Mental State Examination; IL-6 = Interleukin-6; IL-1 $\beta$  = Interleukin-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$  = Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ; CRP = C-reactive protein.

**Supplementary Table 3.** Summary of bootstrapped results in network B (only non-zero edges are reported). Edges are ranked by weight. “Prop0” indicates the proportion of times parameters were estimated to be zero.

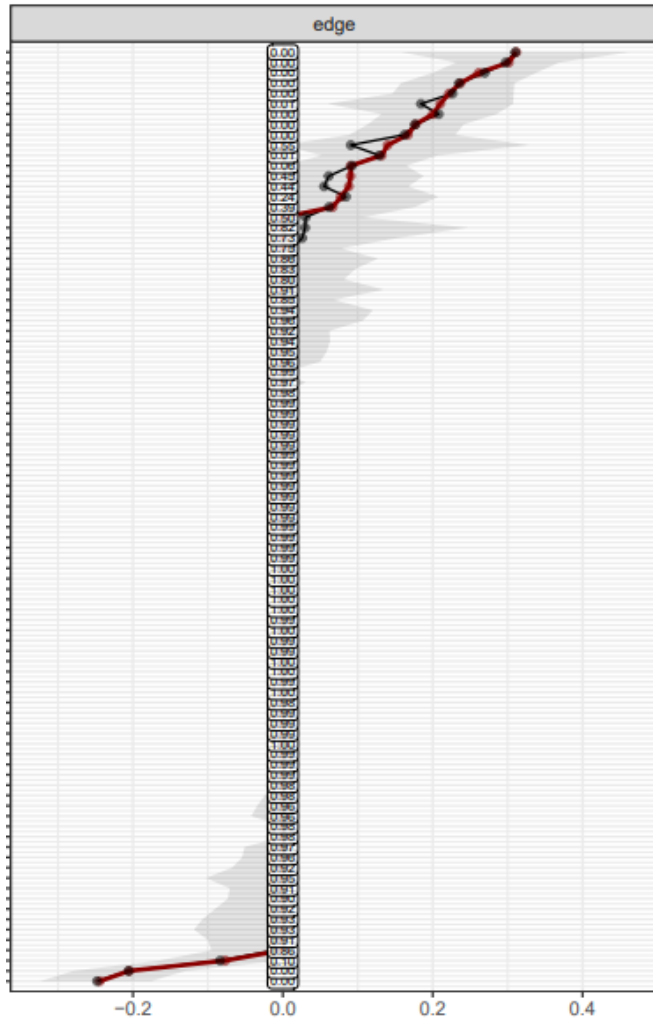
Edge		Bootstrap results				
		sample	mean	CI lower	CI upper	Prop0
Male sex	WHR	0.85	0.89	0.67	0.99	0
Male sex	Education	0.55	0.52	0.32	0.78	0.1
Male sex	Alcohol	0.43	0.44	0.31	0.56	0
Neuroticism	CES-D	0.43	0.43	0.37	0.49	0
Free Recall	Male sex	-0.37	-0.35	-0.52	-0.23	0
Agreeableness	Male sex	-0.35	-0.35	-0.50	-0.21	0
Verbal Fluency	DO40	0.30	0.28	0.15	0.46	1.0
Free Recall	Verbal Fluency	0.29	0.28	0.22	0.35	0
IL-6	TNF- $\alpha$	0.25	0.26	0.18	0.32	0
MMSE	Male sex	-0.23	-0.20	-0.48	0.02	20.6
Extraversion	Conscientiousness	0.23	0.23	0.16	0.30	0
IL-6	IL-1 $\beta$	0.21	0.21	0.13	0.28	0
Agreeableness	Conscientiousness	0.20	0.19	0.12	0.27	0
Neuroticism	Extraversion	-0.19	-0.19	-0.26	-0.12	0
Free Recall	Education	0.17	0.12	0.04	0.31	12.9
Neuroticism	Conscientiousness	-0.17	-0.16	-0.24	-0.09	0.1
Free Recall	MMSE	0.17	0.14	0.04	0.29	5.8
Verbal Fluency	Openness	0.17	0.16	0.10	0.23	0
Extraversion	Openness	0.16	0.15	0.09	0.23	0.1
Openness	Education	0.14	0.12	0.01	0.28	11.8
Neuroticism	Male sex	-0.13	-0.11	-0.32	0.06	37.8
Verbal Fluency	Education	0.13	0.11	0.00	0.25	13.5
IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$	0.11	0.12	0.03	0.19	1.9
Verbal Fluency	MMSE	0.10	0.08	-0.02	0.22	29.4
Neuroticism	Agreeableness	-0.10	-0.08	-0.21	0.01	26.7
Free Recall	AGE	-0.10	-0.10	-0.18	-0.02	6.6
CRP	WHR	0.09	0.12	-0.01	0.20	9.4
Free Recall	Agreeableness	0.05	0.03	-0.02	0.13	51.9

*Note.* DO40 = Picture-naming test; MMSE = Mini-Mental State Examination; IL-6 = Interleukin-6; IL-1 $\beta$  = Interleukin-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$  = Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ; CRP = C-reactive protein; CES-D = Center for Epidemiologic Studies Depression scale; WHR = Waist-to-hip ratio.

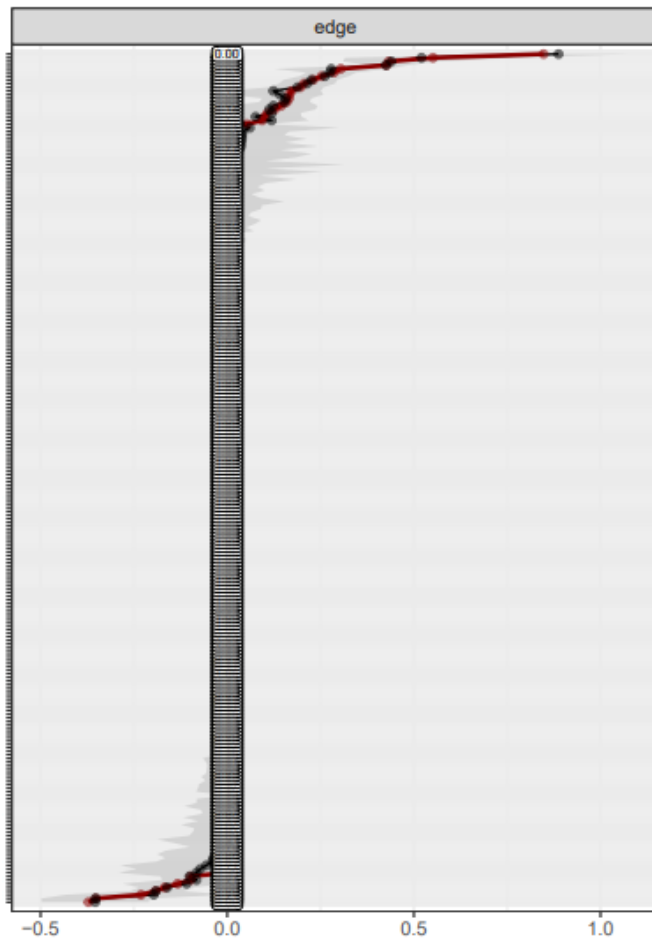
### Assessment of Inflammatory Biomarkers

Morning venous blood samples (50 mL) were drawn in the fasting state and allowed to clot. Serum was preferred to plasma, as it has been shown that different anticoagulants may differentially affect absolute cytokine levels (Flower et al., 2000; Skeppholm et al., 2008). High-sensitivity C-reactive protein (CRP) was assessed by immunoassay and latex HS (IMMULITE 1000- High, Diagnostic Products Corporation, LA, CA, USA) with maximum intra- and inter-batch coefficients of variation (CV) of 1.3% and 4.6%, respectively. Serum samples were kept at  $-80^{\circ}\text{C}$  before assessment of interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, and Tumor Necrosis Factor  $-\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), sent on dry ice to the laboratory, and only subjected to a single freeze/thaw cycle before analysis. Levels of these cytokines were measured using a multiplexed particle-based flow cytometric cytokine assay (Vignali, 2000). This methodology yields cytokine concentrations correlating well with those obtained by other methods such as ELISA (dupont et al., 2005; Elshal and McCoy, 2006). Milliplex kits were purchased from Millipore (Zug, Switzerland). The procedures closely followed the manufacturer's instructions. The analysis was conducted using a conventional flow cytometer (FC500 MPL, BeckmanCoulter, Nyon, Switzerland). Good agreement between signal and cytokine was found within the assay range ( $R^2 \geq 0.99$ ). Intra- and inter-assay CV were respectively 15% and 16.7% for IL-1 $\beta$ , 16.9% and 16.1% for IL-6 and 12.5% and 13.5% for TNF- $\alpha$ . For quality control, repeated measurements were conducted in 80 subjects randomly drawn from the initial sample. "Spearman rank correlations ( $n=80$ ) between duplicate measurements were 0.914, 0.961, and 0.891 for IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  (all  $p < 0.001$ ), respectively, while Lin's correlation coefficients were 0.969, 0.971, and 0.945 and intra-class correlation coefficients were 0.970, 0.972, and 0.946 for IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$ , respectively (all  $p < 0.001$ ), indicating a good reproducibility." (Marques-Vidal et al., 2011).

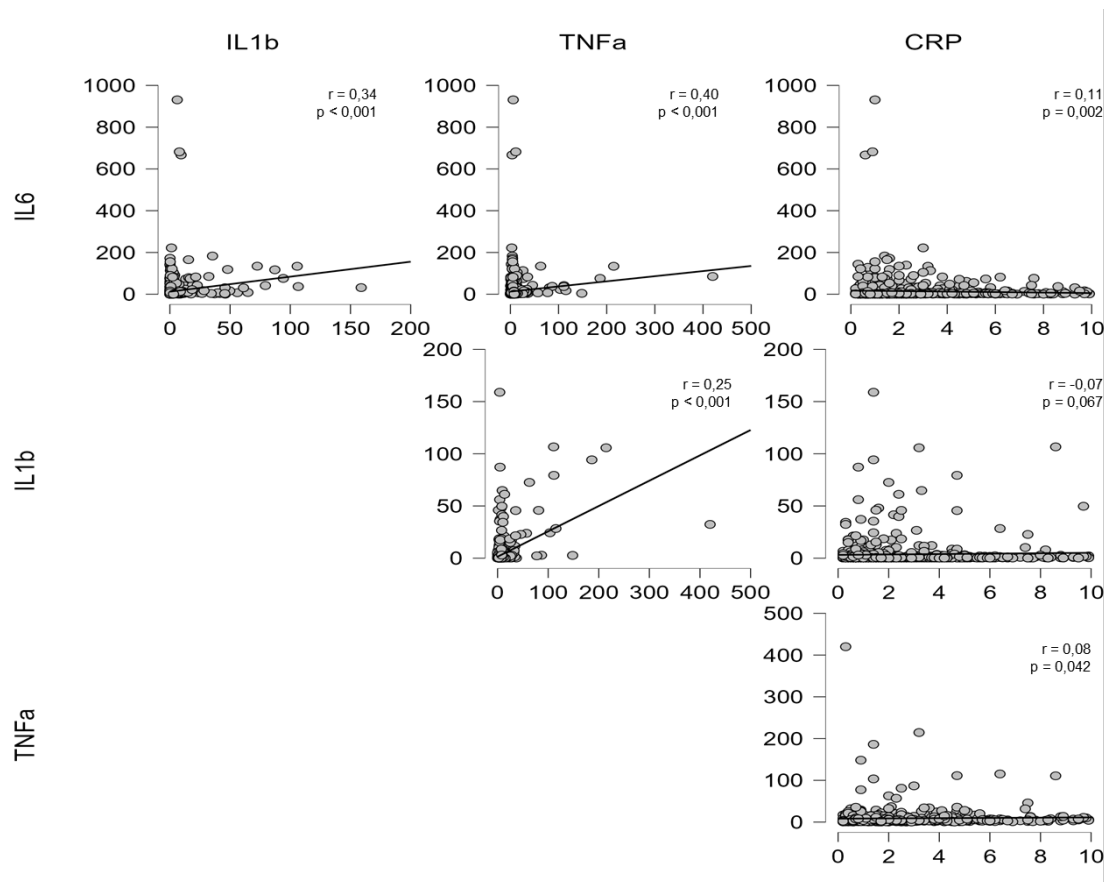
Lower limits of detection (LOD) for IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  were 0.2 pg/ml. Undetectable measures for IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  were replaced by half the LOD (i.e., 0.1 pg/ml), as was previously suggested (Vignali, 2000; dupont et al., 2005; Elshal and McCoy, 2006). For IL-6 and TNF- $\alpha$ , all values were detectable. IL-6 showed a median of 2.56 pg/ml (interquartile range (IQR): 1.06–7.76), IL-1 $\beta$  of 0.43 pg/ml (IQR: 0.10–1.73), TNF- $\alpha$  of 4.90 pg/ml (IQR: 2.96–8.28), and CRP of 1.60 mg/l (IQR: 0.80–3.00). Spearman's correlation coefficients between the different inflammatory markers are reported in Supplementary Table 1.



**Supplementary Figure 1.** Network A — Bootstrapped confidence intervals (CIs) of estimated edge-weights. The red line indicates the sample values and the grey area the bootstrapped CIs. Each horizontal line represents one edge of the network, ordered from the edge with the highest weight to the edge with the lowest weight. In the case of ties (for instance, multiple edge-weights were estimated to be exactly 0), the mean of the bootstrap samples was used in ordering the edges. The y-axis labels have been removed to avoid cluttering.



**Supplementary Figure 2.** Network B — Bootstrapped confidence intervals (CIs) of estimated edge-weights. The red line indicates the sample values and the grey area the bootstrapped CIs. Each horizontal line represents one edge of the network, ordered from the edge with the highest weight to the edge with the lowest weight. In the case of ties (for instance, multiple edge-weights were estimated to be exactly 0), the mean of the bootstrap samples was used in ordering the edges. The y-axis labels have been removed to avoid cluttering.



**Supplementary Figure 3.** Spearman correlation coefficients between inflammatory markers (computed on raw values). IL, interleukin (pg/ml); TNF, tumor necrosis factor (pg/ml); CRP, C-reactive protein (mg/ml).

**References**

- dupont, N. C., Wang, K., Wadhwa, P. D., Culhane, J. F., and Nelson, E. L. (2005). Validation and comparison of luminex multiplex cytokine analysis kits with ELISA: determinations of a panel of nine cytokines in clinical sample culture supernatants. *J. Reprod. Immunol.* 66, 175–191. doi: 10.1016/j.jri.2005.03.005.
- Elshal, M. F., and McCoy, J. P. (2006). Multiplex bead array assays: performance evaluation and comparison of sensitivity to ELISA. *Methods San Diego Calif* 38, 317–323. doi: 10.1016/j.ymeth.2005.11.010.
- Flower, L., Ahuja, R. H., Humphries, S. E., and Mohamed-Ali, V. (2000). EFFECTS OF SAMPLE HANDLING ON THE STABILITY OF INTERLEUKIN 6, TUMOUR NECROSIS FACTOR- $\alpha$  AND LEPTIN. *Cytokine* 12, 1712–1716. doi: 10.1006/cyto.2000.0764.
- Marques-Vidal, P., Bochud, M., Bastardot, F., Lüscher, T., Ferrero, F., Gaspoz, J.-M., et al. (2011). Levels and determinants of inflammatory biomarkers in a Swiss population-based sample (CoLaus study). *PloS One* 6, e21002. doi: 10.1371/journal.pone.0021002.
- Skeppholm, M., Wallén, N. H., Blombäck, M., and Kallner, A. (2008). Can both EDTA and citrate plasma samples be used in measurements of fibrinogen and C-reactive protein concentrations? *Clin. Chem. Lab. Med.* 46, 1175–1179. doi: 10.1515/CCLM.2008.219.
- Vignali, D. A. (2000). Multiplexed particle-based flow cytometric assays. *J. Immunol. Methods* 243, 243–255. doi: 10.1016/s0022-1759(00)00238-6.



## ANNEXE 2

### **Supplementary Materials for:** Evidence for the absence of a relationship between inflammation and cognition in a cohort of 1529 individuals with bipolar disorder: a Bayesian analysis of network

#### **Table of contents**

**Supplementary Table 1.** Conversion of lower limits of detection

**Supplementary Figure 1.** Flow chart of included participants in sample 1

**Supplementary Figure 2.** Flow chart of included participants in sample 2.

**Supplementary Figure 3.** Networks of sample 1 ( $n = 1658$ ) displaying the evidence of edges between CRP, cognition and covariates, with outliers included.

**Supplementary Figure 4.** Networks of sample 2 ( $n = 257$ ) displaying the evidence of edges between CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , cognition and covariates, with outliers included.

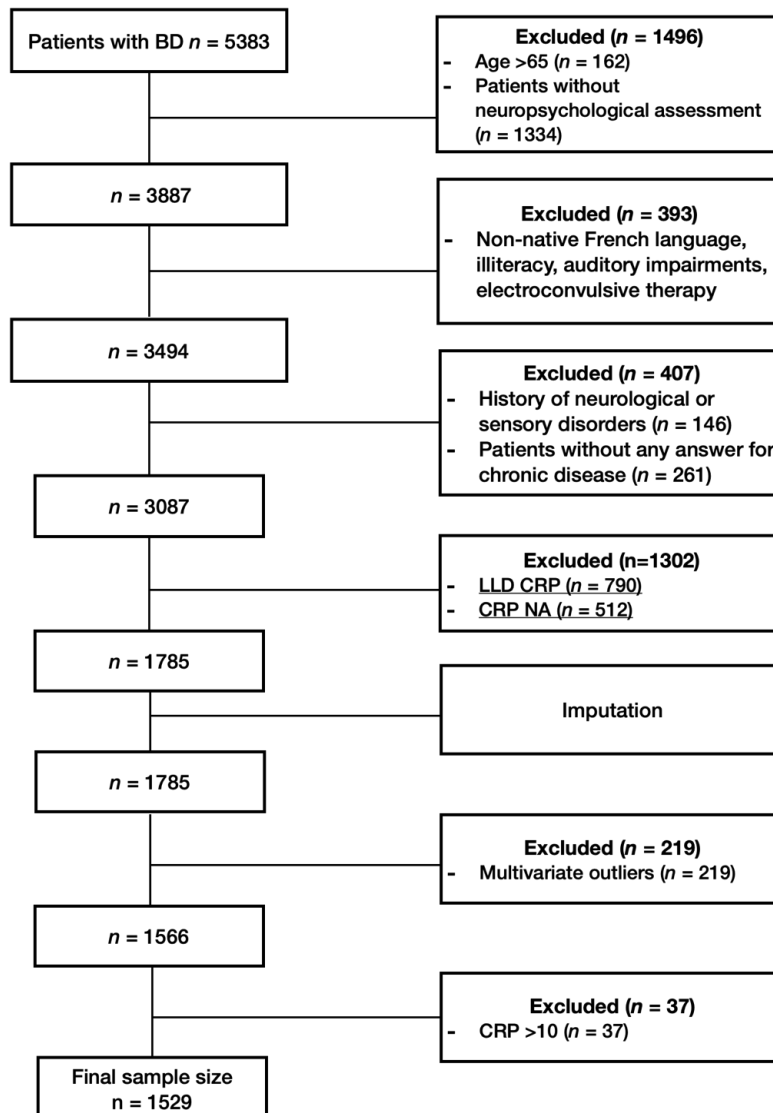
**Supplementary Figure 5.** Networks of sample 1 ( $n = 1566$ ) displaying the evidence of edges between all value of CRP, cognition and covariates.

**Supplementary Figure 6.** Highest density interval plot for sample 1

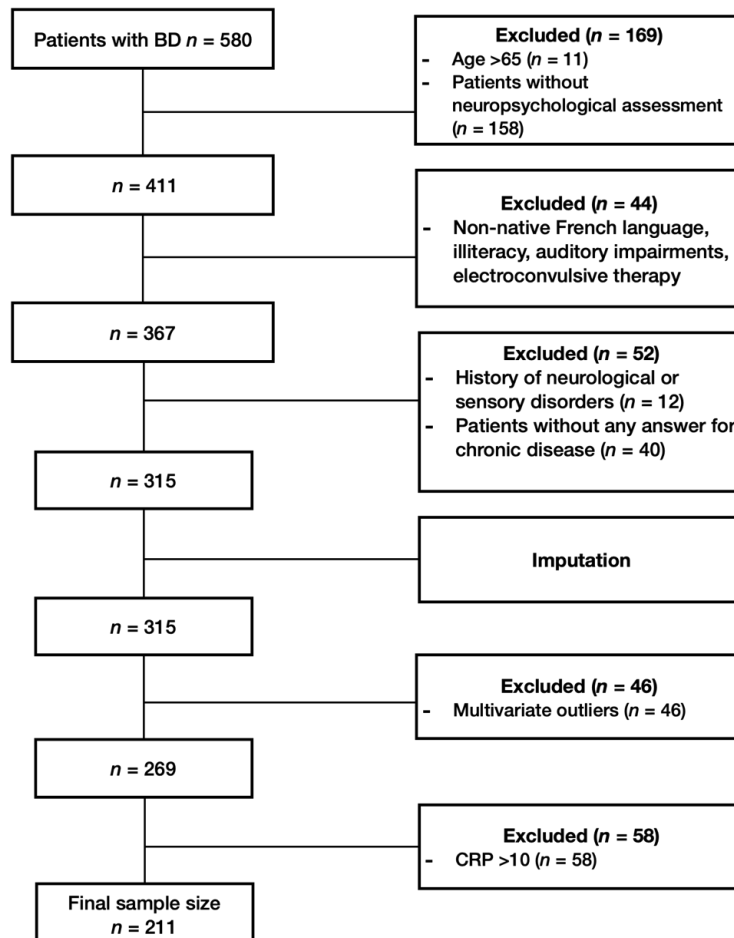
**Supplementary Figure 7.** Highest density interval plot for sample 2

**Supplementary Table 1.** Conversion of lower limits of detection

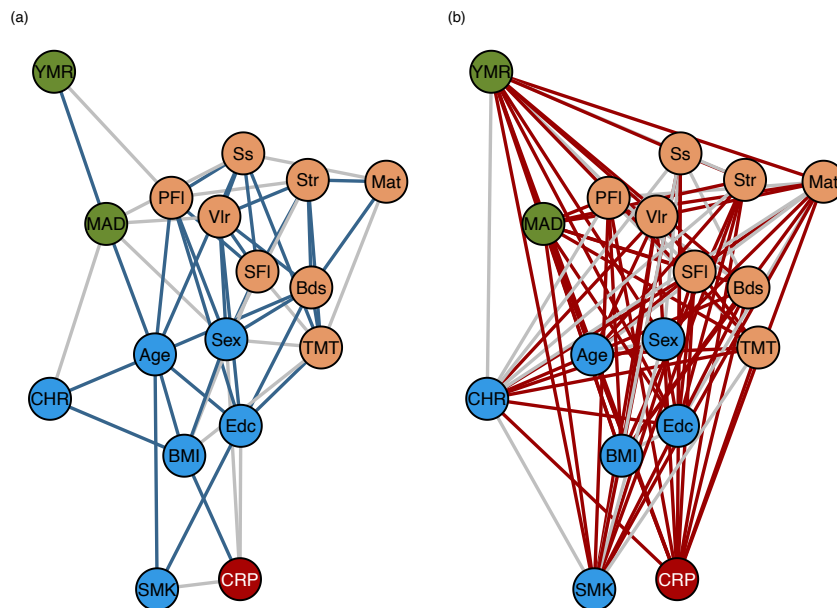
Inflammatory markers	LLOD (%)	Conversion: LLOD/sqrt [2]
CRP	< 11624.61 pg/ml (< 1%)	8219.841 pg/ml
IL-6	< 0.36 pg/ml ( $\approx$ 13%)	0.25 pg/ml
TNF- $\alpha$	/ (0 %)	/



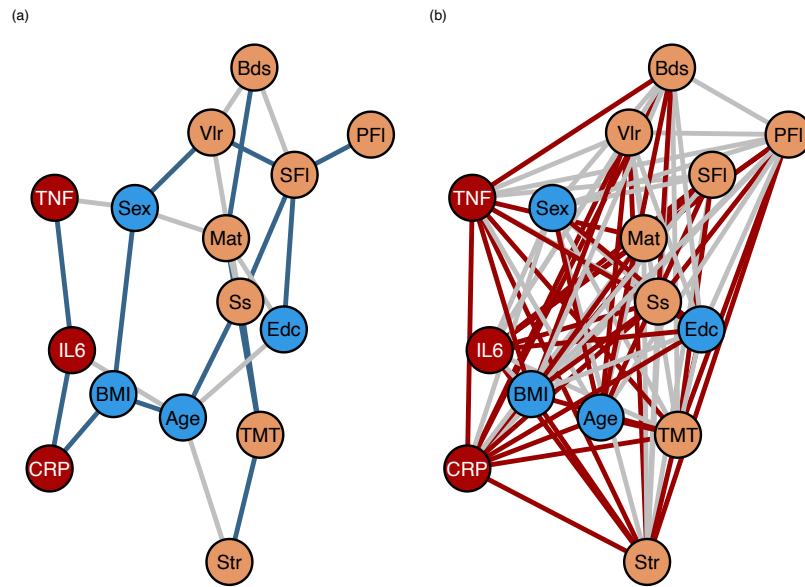
Supplementary Figure 1. Flow chart of included participants in sample 1



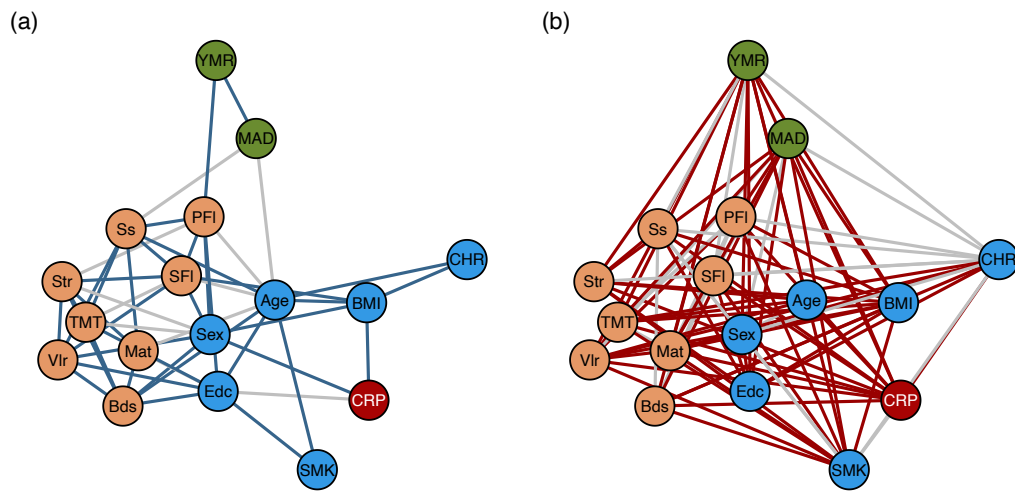
**Supplementary Figure 2.** Flow chart of included participants in sample 2.



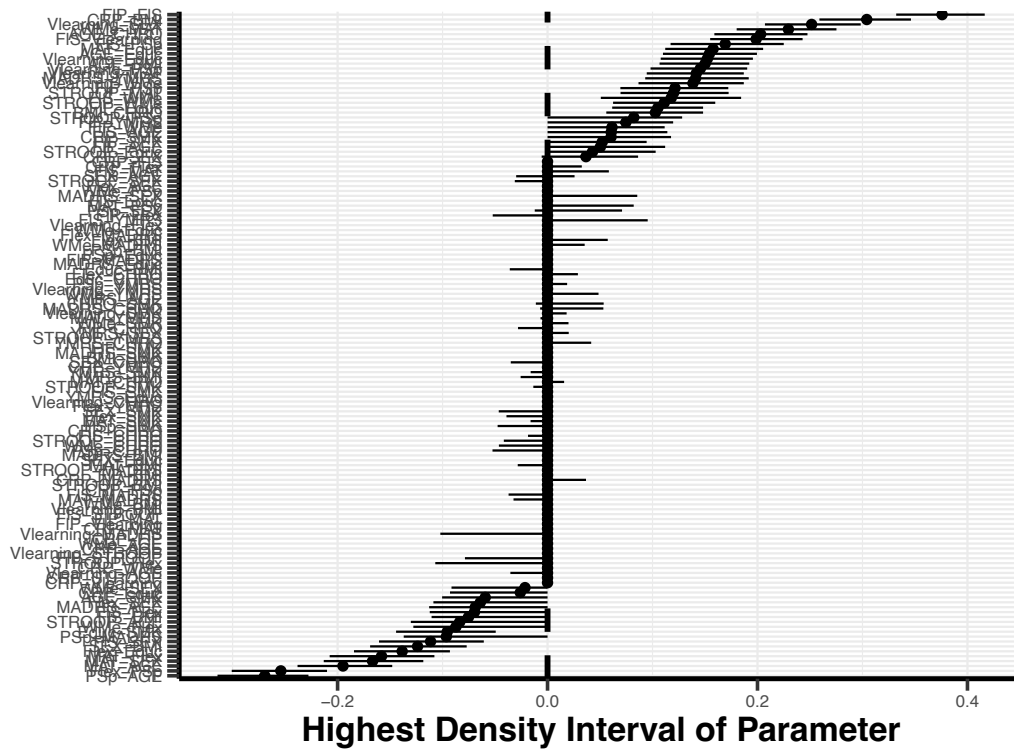
**Supplementary Figure 3.** Networks of sample 1 ( $n = 1658$ ) displaying the evidence of edges between CRP, cognition and covariates, with outliers included. *Inclusion Bayes Factor network where edges represent inclusion Bayes factors. Blue edges indicate evidence supporting inclusion ( $BF$  or Odds  $> 10$ ), red edges indicate evidence supporting exclusion ( $BF$  or Odds  $< 0.1$ ), and grey edges indicate a lack of evidence for either inclusion or exclusion ( $0.1 < BF$  or Odds  $< 10$ ). For easier reading each edge evidence network was divided in two plots: **a**) the left plot represents edges with some degree of evidence for inclusion ( $BF$  or Odds  $> 1$ ), while **b**) the right one represents edges with some degree of evidence for exclusion ( $BF$  or Odds  $< 1$ ).*



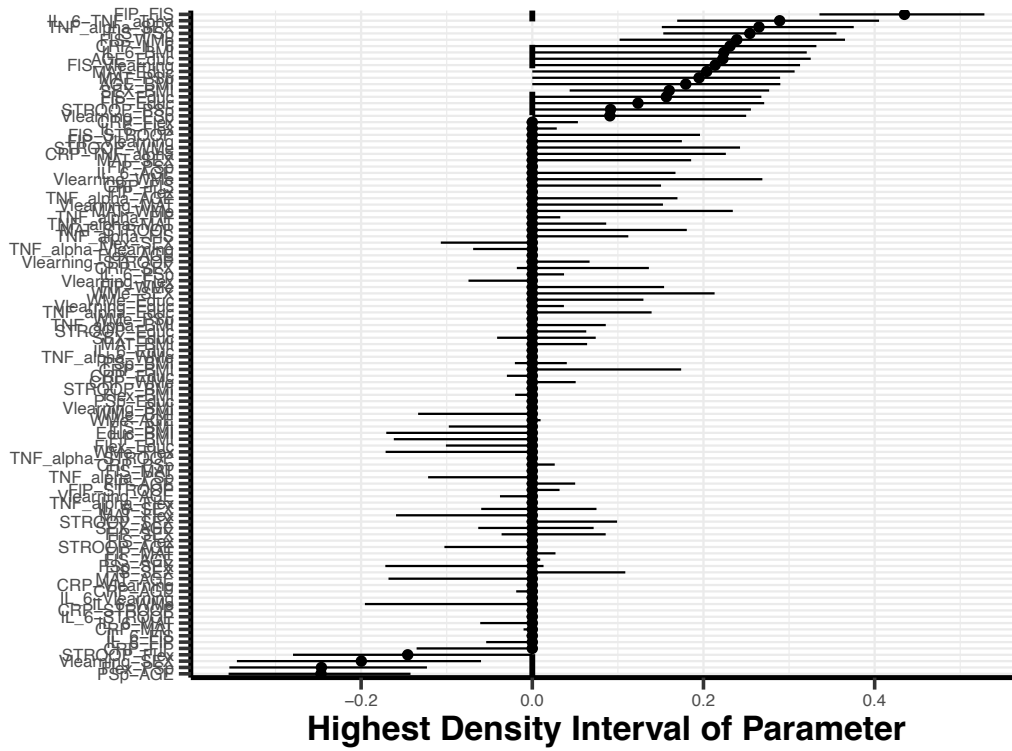
**Supplementary Figure 4.** Networks of sample 2 ( $n = 257$ ) displaying the evidence of edges between CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , cognition and covariates, with outliers included. **a)** the left plot represents edges with some degree of evidence for inclusion ( $BF$  or  $Odds > 1$ ), while **b)** the right one represents edges with some degree of evidence for exclusion ( $BF$  or  $Odds < 1$ ).



**Supplementary Figure 5.** Networks of sample 1 ( $n = 1566$ ) displaying the evidence of edges between all value of CRP, cognition and covariates. *a)* the left plot represents edges with some degree of evidence for inclusion ( $BF$  or  $Odds > 1$ ), while *b)* the right one represents edges with some degree of evidence for exclusion ( $BF$  or  $Odds < 1$ ).



Supplementary Figure 6. Highest density interval plot for sample 1



Supplementary Figure 7. Highest density interval plot for sample 2



## ANNEXE 3

### Supplementary Materials for: Exploring interrelationships between cognition, functioning and quality of life in schizophrenia spectrum disorders: a Bayesian analysis of networks

#### CONTENTS

1. **Study inclusion criteria for informed prior distributions**
2. **Supplementary Table S1.** Studies used to establish edge-specific prior.
3. **Prior elicitation approach for the informed edge-specific prior**
4. **Supplementary Table S2.** Presence of edges between two nodes (lines and columns represent the nodes).
5. **Supplementary Fig. S1.** Analysis of disparities between the imputed data set and the listwise deleted dataset.
6. **Supplementary Fig. S2.** Analysis of disparities between the imputed data set and the listwise deleted dataset, Estimation of edge inclusion probabilities.
7. **Supplementary Fig. S3.** Highest density intervals plot.
8. **Supplementary Fig. S4.** Sensitivity analyses of prior\_SD.
9. **Prior elicitation estimation sensitivity analysis**
10. **Supplementary Fig. S5.** Posterior odds networks according to the strength of updating factor  $\alpha_0$  and  $\beta_0$ .

### 1. Study inclusion criteria for informed prior distributions

To be eligible studies had to fulfill the following eligibility criteria: a) publication date up to March 2024, b) providing networks including at least two distinct neurocognitive measures, c) inclusion of both male and female participants, d) using LASSO regularization technique, and e) inclusion of cross-sectional studies only. Studies that stratified samples into multiple groups based on a particular criterion or incorporating covariates such as age or sex were excluded. Among the eighteen studies identified in patients with schizophrenia spectrum disorders, five used only one cognitive measure (Charearnboon, 2022; Cuesta et al., 2021; García-López et al., 2022; Monteleone et al., 2021; Pena-Garijo & Monfort-Escrig, 2021), one made a network comparison test according to the sex (Chen et al., 2022), one did not use LASSO regularization technique (Karyakina & Shmukler, 2021), one was a longitudinal study (Galderisi et al., 2020), one included covariate (such as age, sex) (Liang et al., 2018) and two studies stratified the population based on specific criteria (Brasso et al., 2023; Misiak et al., 2023). Therefore, among the eighteen studies, seven met the inclusion criteria. The studies are synthesized in the following **Supplementary Table 1**.

### 2. Supplementary Table S1. Studies used to establish edge-specific prior.

Studies	Disorders (n; p)	Cognitive domains	Functioning scale	Other variables
Galderisi et al., 2018	SSD (740; 27)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Processing speed, attention, working memory verbal and spatial learning, reasoning and problem solving (EF)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>University of California San Diego Performance-based Skills Assessment Brief, UPSA-B</li> </ul>	Psychopathology, Social cognition, Service engagement with mental health services, Internalized stigma, Resilience, Incentives
Hasson-Ohayon et al., 2018	SSD (81; 21)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Processing speed, attention, working memory, verbal learning, visual learning, reasoning (EF)</li> </ul>	None	Metacognition, Social cognition, Psychopathology

Chang et al., 2020	FEP (323; 16)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Processing speed, working memory, verbal and visual memory, verbal fluency, cognitive flexibility (EF)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RFS, Role Functioning Scale (and subjective quality of life: SF12, Short-Form 12 Health Survey)</li> </ul>	Duration of untreated illness, Premorbid adjustment, Psychopathology
Hajdúk et al., 2021	SSD (408; 20)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Processing speed, verbal learning, working memory, language, motor skills</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UCSD Performance - Based Measure UPISA-B and Social Skills Performance - Based Assessment - SSPA</li> </ul>	Social cognition, Psychopathology
Moura et al., 2021	SSD (1007; 43)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Processing speed, working memory, verbal learning and memory, attention/vigilance, reasoning and problem solving (EF), social cognition, world knowledge</li> </ul>	None	Psychopathology, Motor symptoms
Moura et al., 2022	SSD (843; 27)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Processing speed, working memory, verbal learning, attention, problem solving (EF), visuospatial learning</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Camberwell Assessment of Need (CAN)</li> </ul>	Psychopathology, Social cognition, Resilience, Service engagement, Incentives, Internalized stigma
Sánchez-Torres et al., 2023	FEP (207; 14) (188; 14)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Processing speed, working memory, verbal memory, attention, executive function, premorbid IQ, social cognition</li> </ul>	None	None

*Note.* All studies used LASSO regularization,  $n$  = number of patients,  $p$  = number of nodes, SSD = Schizophrenia Spectrum Disorders, FEP = First-Episode Psychosis, EF = Executive functions

### 3. Prior elicitation approach for the informed edge-specific prior

From the eligible studies, we extracted the binary information whether the edge between node  $i$  (e.g., memory) and  $j$  (e.g., functional outcomes) was assessed and present in study  $s$  or absent (see supplementary Table, 1 and 2). We assumed that the inclusion probability of each edge  $\theta_{ij}$  follows a beta-distribution with parameters  $\alpha$  and  $\beta$ . If a previous study assessed and found an association for the edge, we updated  $\alpha$ . Each time a previous study assessed but did not find an association for the edge, we updated  $\beta$ . As such,  $\alpha_{ij} = \alpha' + \sum \alpha_0 \delta_s$  and  $\beta_{ij} = \beta' + \sum \beta_0 \delta_s$ , where the sum extends over all the studies that assessed the link  $\theta_{ij}$ .  $\alpha'$  and  $\beta'$  indicate a general prior information of edge inclusion if we had not observed any previous studies.  $\alpha_0$  and  $\beta_0$  indicate how much weight we assign to updating our prior beliefs (the higher their values the stronger our prior beliefs). Since the frequentist approach cannot test for edge absence and as such we cannot be certain whether an edge was excluded because it was too unstable or truly not there, we specified  $\beta_0 = \alpha_0/2$ ; thus, the prior is updated more strongly for edge presence.  $\delta_s$  represents a quality penalization term to address the variability in quality among the selected studies. Our criteria for assessing study quality were based on two factors: the number of subjects and the number of nodes within each study. A higher-quality study was characterized by a larger number of subjects and a lower number of nodes, indicating more robust inference. The informed prior edge inclusion probability is determined as the expected value of the beta-distribution which is  $\theta_{ij} = \alpha_{ij}/(\alpha_{ij} + \beta_{ij})$ .  $\alpha'$  and  $\beta'$  were set to 2. To perform a sensitivity analysis on this informed prior, we varied the strength of updating factor  $\alpha_0$  and  $\beta_0$  by 1, 4, 8, and 2, 4 respectively.

In various studies, researchers frequently employ a diverse range of tests to assess a singular cognitive function (for example, Sánchez-Torres et al. (2022) measured processing speed using the Stroop Test (Word-Color condition) and the Trail Making Test (Form A). In this context, the presence of an edge was acknowledged when at least one test per cognitive domain demonstrated a connection to another domain or variables assessing functioning or quality of life. This criterion similarly applied to variables assessing functioning. Additionally, we differentiated between perceived real-world performance and task-based performance. Given that our functioning variable is assessed using a rating scale, we only considered the presence of an edge when a node was associated with the same type of measure.

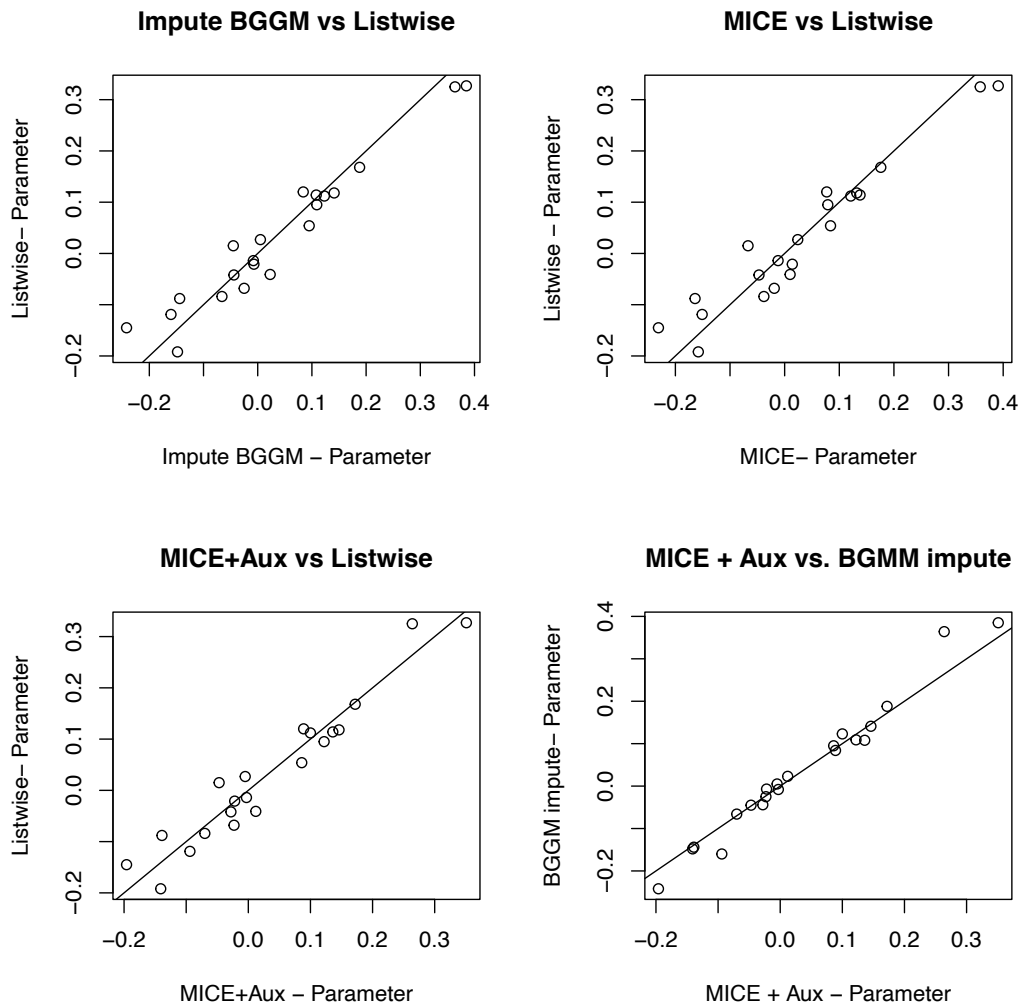
When identifying edges between nodes posed challenges within a network, we examined the partial correlation matrix, if available (i.e., Moura et al., (2021) and Sánchez-Torres (2022)). When the partial correlation matrix was not accessible, we reached out to the authors (e.g., Hasson-Ohayon et al. (2018)), who kindly provided us with the partial associations matrix

**4. Supplementary Table S2.** Occurrence of connections between two nodes in accordance with previous studies.

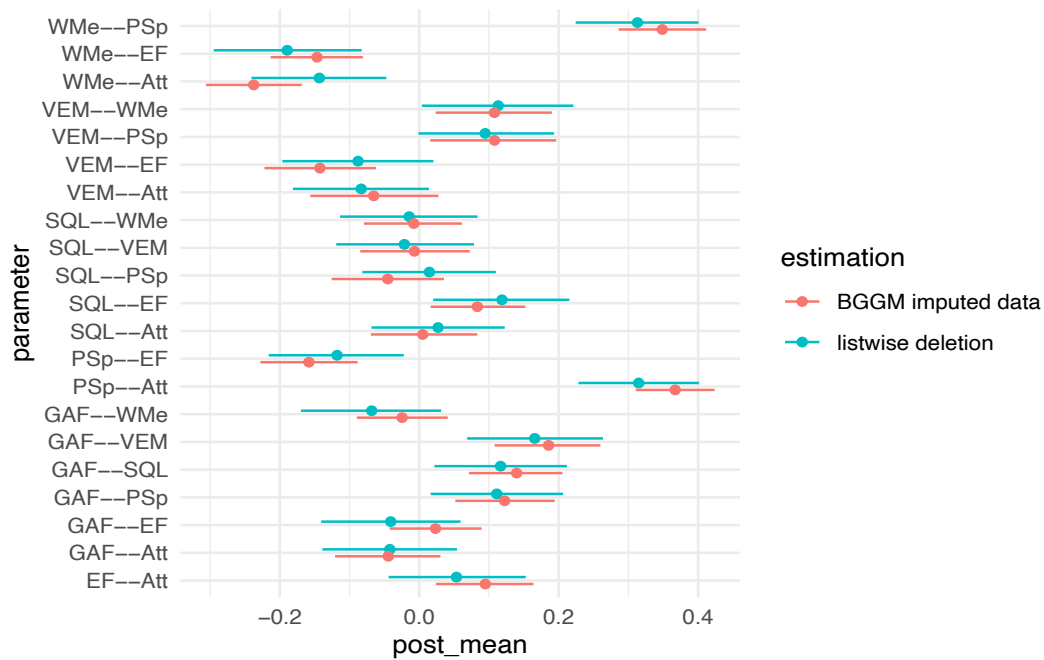
	Functioning	QoL	Verbal memory	WMe	PSp	Attention	EF
Functioning							
SQL	Chang et al., 2019						
Verbal memory		Chang et al., 19					
WMe	Hajdúk et al., 21	Chang et al., 19	Galderisi, et al., 18 Chang et al., 19 Hasson-Ohayon et al., 18 Moura et al., 22 Hajdúk et al., 21 Moura et al., 21 Sanchez-Torres et al., 22				
PSp	Moura et al., 22 Hajdúk et al., 21		Galderisi, et al., 18 Hasson-Ohayon et al., 18 Moura et al., 22 Hajdúk et al., 21 Moura et al., 21 Sanchez-Torres et al., 22	Galderisi, et al., 18 Chang et al., 19 Hasson-Ohayon et al., 18 Moura et al., 22 Hajdúk et al., 21 Moura et al., 21 Sanchez-Torres et al., 22			
Attention			Galderisi, et al., 18 Moura et al., 22 Moura et al., 21 Sanchez-Torres et al., 22	Galderisi, et al., 18 Hasson-Ohayon et al., 18 Moura et al., 22 Moura et al., 21 Sanchez-Torres et al., 22	Galderisi, et al., 18 Hasson-Ohayon et al., 18 Moura et al., 22 Moura et al., 21		
EF	Chang et al., 19		Sanchez-Torres et al., 22	Galderisi, et al., 18 Hasson-Ohayon et al., 18 Moura et al., 22 Moura et al., 21 Sanchez-Torres et al., 22	Galderisi, et al., 18 Chang et al., 19 Hasson-Ohayonet al., 18 Moura et al., 22 Sanchez-Torres et al., 22	Hasson-Ohayon et al., 18 Sanchez-Torres et al., 22	

*Note.* SQL, Subjective Quality of Life; WMe, Working memory; PSp, Processing speed; EF, Executive Functions.

**5. Supplementary Fig. S1.** Analysis of disparities between the imputed data set and the listwise deleted dataset.

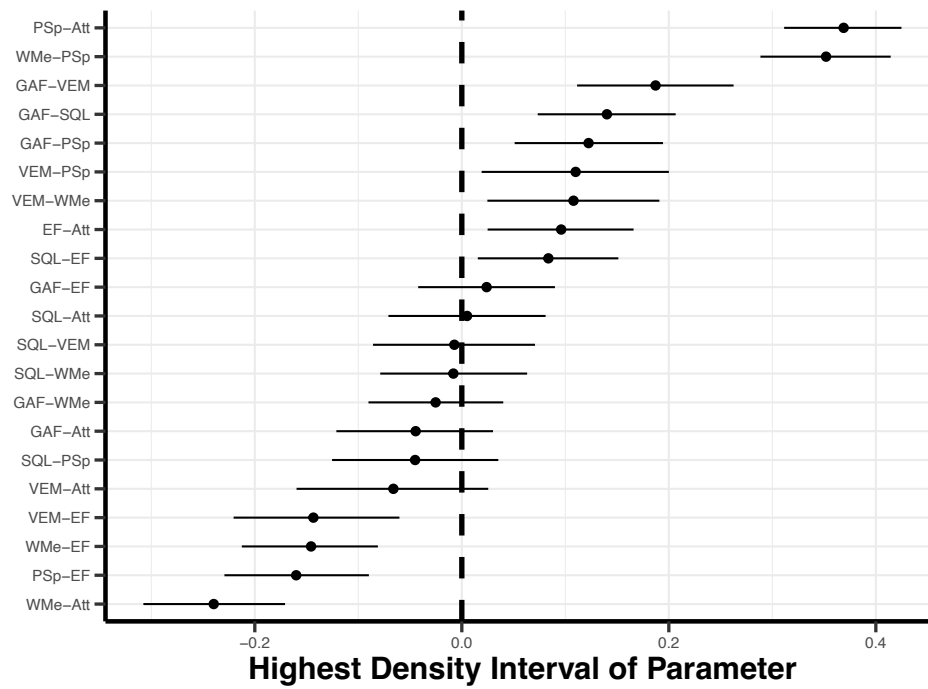


**6. Supplementary Fig. S2.** Analysis of disparities between the imputed data set and the listwise deleted dataset; Estimation of edge inclusion probabilities.



*Note.* GAF, Global Assessment of Functioning; SQL, Subjective Quality of Life; VEM, Verbal episodic memory; WMe, Working memory; PSp, Processing speed; EF, Executive Functions; Att, Attention

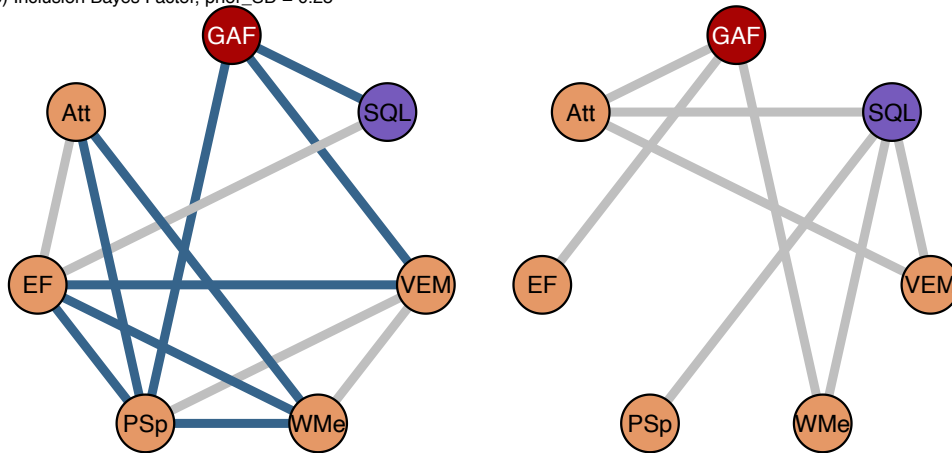
### 7. Supplementary Fig. S3. Highest density interval plot



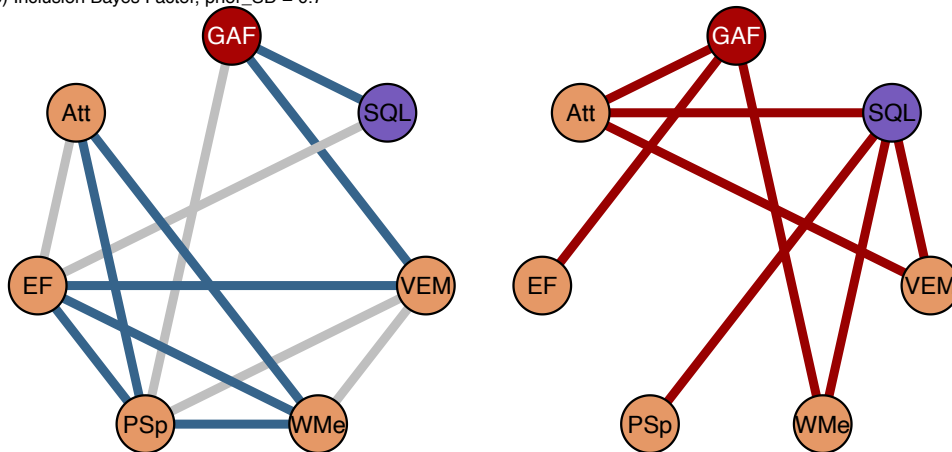
Note. GAF, Global Assessment of Functioning; SQL, Subjective Quality of Life; VEM, Verbal episodic memory; WMe, Working memory; PSp, Processing speed; EF, Executive Functions; Att, Attention

## 8. Supplementary Fig. S4. Prior standard deviation sensitivity analysis

b) Inclusion Bayes Factor, prior\_SD = 0.25



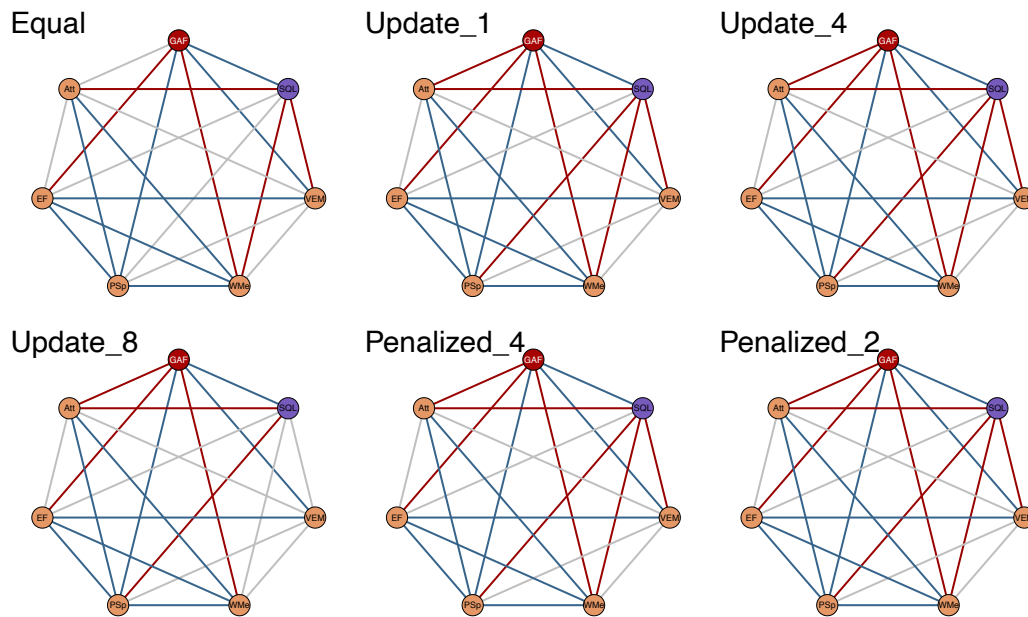
b) Inclusion Bayes Factor, prior\_SD = 0.7



## 9. Prior elicitation estimation sensitivity analysis

When varying the strength of updating factor  $\alpha_0$  by 1, 4, 8, changes were observed in only two edges (between SQL and VEM, and between SQL and WMe) within the posterior odds network. Specifically, those two latter edges showed inconclusive evidence for exclusion only when the updating factor was set to the maximum value of 8 – i.e., indicating increased weight assigned to our prior belief. No differences were observed in penalization when setting  $\beta_0$  to 2 and 4. Altogether, the findings are robust to the various prior specifications.

**10. Supplementary Fig. S5.** Posterior odds networks according to the strength of updating factor  $\alpha_0$  and  $\beta_0$ .



*Note.* Posterior odds for edge inclusion. Blue edges indicate evidence supporting inclusion (Odds > 10), red edges indicate evidence supporting exclusion (Odds < 0.1), and grey edges indicate a lack of evidence for either inclusion or exclusion ( $0.1 < \text{Odds} < 10$ ). *GAF*, *Global Assessment of Functioning*; *SQL*, *Subjective Quality of Life*; *VEM*, *Verbal episodic memory*; *WMe*, *Working memory*; *PSp*, *Processing speed*; *EF*, *Executive Functions*; *Att*, *Attention*

## References

- Brasso, C., Bellino, S., Bozzatello, P., Del Favero, E., Montemagni, C., & Rocca, P. (2023). Inter-relationships among psychopathology, cognition, and real-life functioning in early and late phase schizophrenia: A network analysis approach. *Schizophrenia Research*, 256, 8–16. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.04.011>
- Chang, C., Wong, C. S. M., C. S. M. Wong, Or, P. C. F., Chu, A. O. K., Hui, C., Chan, S. K. W., Chan, S. K., Lee, E. H., Y. N. Suen, Suen, Y. N., & Chen, E. Y. H. (2020). Inter-relationships among psychopathology, premorbid adjustment, cognition and psychosocial functioning in first-episode psychosis: A network analysis approach. *Psychological Medicine*, 50(12), 1–9. <https://doi.org/10.1017/s0033291719002113>
- Charernboon, T. (2022). Interplay among positive and negative symptoms, neurocognition, social cognition, and functioning in clinically stable patients with schizophrenia: A network analysis. *F1000Research*, 10, 1258. <https://doi.org/10.12688/f1000research.74385.3>
- Chen, M., Zhang, L., & Jiang, Q. (2022). Gender Difference in Cognitive Function Among Stable Schizophrenia: A Network Perspective. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 18, 2991–3000. <https://doi.org/10.2147/NDT.S393586>
- Cuesta, M. J., Gil-Berrozpe, G. J., Sánchez-Torres, A. M., Lorente-Omeñaca, R., Moreno-Izco, L., & Peralta, V. (2021). A network analysis and empirical validation of executive deficits in patients with psychosis and their healthy siblings. *Schizophrenia Research*, 237, 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.09.008>
- Galderisi, S., Rucci, P., Kirkpatrick, B., Mucci, A., Gibertoni, D., Rocca, P., Rossi, A., Bertolino, A., Strauss, G. P., Aguglia, E., Bellomo, A., Murri, M. B., Bucci, P., Carpiniello, B., Comparelli, A., Cuomo, A., De Berardis, D., Dell’Osso, L., Di Fabio, F., ... Italian Network for Research on Psychoses. (2018). Interplay Among Psychopathologic Variables, Personal Resources, Context-Related Factors, and Real-life Functioning in Individuals With Schizophrenia: A Network Analysis. *JAMA Psychiatry*, 75(4), 396–404. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4607>
- Galderisi, S., Rucci, P., Mucci, A., Rossi, A., Rocca, P., Bertolino, A., Aguglia, E., Amore, M., Bellomo, A., Bozzatello, P., Bucci, P., Carpiniello, B., Collantoni, E., Cuomo, A., Dell’Osso, L., Di Fabio, F., di Giannantonio, M., Gibertoni, D., Giordano, G. M., ... Italian Network for Research on Psychoses. (2020). The interplay among psychopathology, personal resources, context-related factors and real-life functioning in schizophrenia: Stability in relationships after 4 years and differences in network structure between recovered and non-recovered patients. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 19(1), 81–91. <https://doi.org/10.1002/wps.20700>
- García-López, M., Alonso-Sánchez, M., Leal, I., Martín-Hernández, D., Caso, J. R., Díaz-Caneja, C.

M., Andreu-Bernabeu, Á., Arango, C., Rodriguez-Jimenez, R., Sánchez-Pastor, L., Díaz-Marsá, M., Mellor-Marsá, B., Ibáñez, Á., Malpica, N., Bravo-Ortiz, M.-F., Baca-García, E., Ayuso-Mateos, J. L., Izquierdo, A., Leza, J. C., ... Torio, I. (2022). The relationship between negative symptoms, social cognition, and social functioning in patients with first episode psychosis. *Journal of Psychiatric Research, 155*, 171–179. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.08.004>

Hajdúk, M., Penn, D. L., Harvey, P. D., & Pinkham, A. E. (2021). Social cognition, neurocognition, symptomatology, functional competences and outcomes in people with schizophrenia—A network analysis perspective. *Journal of Psychiatric Research, 144*, 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.09.041>

Hasson-Ohayon, I., Goldzweig, G., Lavi-Rotenberg, A., Luther, L., & Lysaker, P. H. (2018). The centrality of cognitive symptoms and metacognition within the interacting network of symptoms, neurocognition, social cognition and metacognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 202*, 260–266. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.007>

Karyakina, M., & Shmukler, A. (2021). Network analysis of cognitive deficit in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research: Cognition, 26*, 100213. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2021.100213>

Liang, S., Vega, R., Kong, X., Deng, W., Wang, Q., Wang, Q., Qiang Wang, Qiang Wang, Ma, X., Li, M., Hu, X., Hu, X., Greenshaw, A. J., Greiner, R., Greiner, R., Williams, T., Li, T., & Tao Li. (2018). Neurocognitive Graphs of First-Episode Schizophrenia and Major Depression Based on Cognitive Features. *Neuroscience Bulletin, 34*(2), 312–320. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0190-6>

Misiak, B., Piotrowski, P., & Samochowiec, J. (2023). Assessment of interrelationships between cognitive performance, symptomatic manifestation and social functioning in the acute and clinical stability phase of schizophrenia: Insights from a network analysis. *BMC Psychiatry, 23*(1), 774. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05289-4>

Monteleone, P., Cascino, G., Monteleone, A. M., Rocca, P., Rossi, A., Bertolino, A., Aguglia, E., Amore, M., Collantoni, E., Corrivetti, G., Cuomo, A., Bellomo, A., D'Ambrosio, E., Dell'Osso, L., Frascarelli, M., Giordano, G. M., Giuliani, L., Marchesi, C., Montemagni, C., ... Maj, M. (2021). Prevalence of antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and their association with neurocognition and social cognition in outpatients with schizophrenia in the “real-life.” *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 109*(110250), 110250–110250. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110250>

Moura, B. M., Isvoranu, A.-M., Kovacs, V., van Rooijen, G., van Amelsvoort, T., Simons, C. J. P., Bartels-Velthuis, A. A., Bakker, P. R., Marcelis, M., De Haan, L., & Schirmbeck, F. (2022). The Puzzle of Functional Recovery in Schizophrenia-Spectrum Disorders—Replicating a Network Analysis Study. *Schizophrenia Bulletin, 48*(4), 871–880. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac018>

Moura, B. M., van Rooijen, G., Schirmbeck, F., Wigman, H., Madeira, L., Harten, P. van, van Os, J.,

Bakker, P. R., Marcelis, M., & Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) investigators. (2021). A Network of Psychopathological, Cognitive, and Motor Symptoms in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Schizophrenia Bulletin*, *47*(4), 915–926. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab002>

Pena-Garijo, J., & Monfort-Escrig, C. (2021). The centrality of secure attachment within an interacting network of symptoms, cognition, and attachment dimensions in persons with schizophrenia-spectrum disorders: A preliminary study. *Journal of Psychiatric Research*, *135*, 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.01.002>

Sánchez-Torres, A. M., Amoretti, S., Enguita-Germán, M., Mezquida, G., Moreno-Izco, L., Panadero-Gómez, R., Rementería, L., Toll, A., Rodríguez-Jimenez, R., Roldán, A., Pomarol-Clotet, E., Ibáñez, Á., Usall, J., Contreras, F., Vieta, E., López-Ilundain, J. M., Merchán-Naranjo, J., González-Pinto, A., Berrocoso, E., ... González-Blanco, L. (2023). Relapse, cognitive reserve, and their relationship with cognition in first episode schizophrenia: A 3-year follow-up study. *European Neuropsychopharmacology*, *67*, 53–65. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.11.011>

Sánchez-Torres, A. M., Peralta, V., Gil-Berrozpe, G. J., Mezquida, G., Ribeiro, M., Molina-García, M., Amoretti, S., Lobo, A., González-Pinto, A., Merchán-Naranjo, J., Corripio, I., Vieta, E., de la Serna, E., Bergé, D., Bernardo, M., Cuesta, M. J., & PEPs Group. (2022). The network structure of cognitive deficits in first episode psychosis patients. *Schizophrenia Research*, *244*, 46–54. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.05.005>



# **BIBLIOGRAPHIE**

---



## Références

- Abramovitch, A., Short, T., & Schweiger, A. (2021). The C Factor: Cognitive dysfunction as a transdiagnostic dimension in psychopathology. *Clinical Psychology Review, 86*, 102007. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.102007>
- Adam, S., Bonsang, E., Grotz, C., & Perelman, S. (2013). Occupational activity and cognitive reserve: Implications in terms of prevention of cognitive aging and Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging, 8*, 377–390. <https://doi.org/10.2147/CIA.S39921>
- Aiken-Morgan, A. T., Bichsel, J., Allaire, J. C., Savla, J., Edwards, C. L., & Whitfield, K. E. (2012). Personality as a Source of Individual Differences in Cognition among Older African Americans. *Journal of Research in Personality, 46*(5), 465–471. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2012.04.006>
- Albert, S. M., Glied, S., Andrews, H., Stern, Y., & Mayeux, R. (2002). Primary care expenditures before the onset of Alzheimer's disease. *Neurology, 59*(4), 573–578. <https://doi.org/10.1212/WNL.59.4.573>
- Alley, D. E., Crimmins, E. M., Karlamangla, A., Hu, P., & Seeman, T. E. (2008). Inflammation and Rate of Cognitive Change in High-Functioning Older Adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 63*(1), 50–55. <https://doi.org/10.1093/gerona/63.1.50>
- Allison, D. J., & Ditor, D. S. (2014). The common inflammatory etiology of depression and cognitive impairment: A therapeutic target. *Journal of Neuroinflammation, 11*(1), 151. <https://doi.org/10.1186/s12974-014-0151-1>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. (5th edition, text revision.). American Psychiatric Association.
- Andel, R., Silverstein, M., & Kåreholt, I. (2015). The Role of Midlife Occupational Complexity and Leisure Activity in Late-Life Cognition. *The Journals of Gerontology: Series B, 70*(2), 314–321. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbu110>
- Aschwanden, D., Strickhouser, J. E., Luchetti, M., Stephan, Y., Sutin, A. R., & Terracciano, A. (2021). Is personality associated with dementia risk? A meta-analytic investigation. *Ageing Research Reviews, 67*, 101269. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101269>
- Ashton, M. C. (2007). *Individual differences and personality*. Elsevier Academic Press.
- Austin, E. J., Deary, I. J., Whiteman, M. C., Fowkes, F. G. R., Pedersen, N. L., Rabbitt, P., Bent, N., & McInnes, L. (2002). Relationships between ability and personality: does intelligence contribute positively to personal and social adjustment? *Personality and Individual Differences, 32*(8), 1391–1411. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(01\)00129-5](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(01)00129-5)
- Ayotte, B. J., Potter, G. G., Williams, H. T., Steffens, D. C., & Bosworth, H. B. (2009). The moderating role of personality factors in the relationship between depression and neuropsychological functioning among older adults. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 24*(9), 1010–1019. <https://doi.org/10.1002/gps.2213>
- Baek, S.-H., Kim, H., Kim, J.-W., Ryu, S., Lee, J.-Y., Kim, J.-M., Shin, I.-S., & Kim, S.-W. (2022). Association between Peripheral Inflammatory Cytokines and Cognitive Function in Patients with First-Episode Schizophrenia. *Journal of Personalized Medicine, 12*(7), Article 7. <https://doi.org/10.3390/jpm12071137>

- Baker, T. J., & Bichsel, J. (2006). Personality predictors of intelligence: Differences between young and cognitively healthy older adults. *Personality and Individual Differences*, *41*(5), 861–871. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2006.02.017>
- Ballard, C., Day, S., Sharp, S., Wing, G., & Sorensen, S. (2008). Neuropsychiatric symptoms in dementia: Importance and treatment considerations. *International Review of Psychiatry*, *20*(4), 396–404. <https://doi.org/10.1080/09540260802099968>
- Barabási, A.-L. (2012). The network takeover. *Nature Physics*, *8*(1), 14–16. <https://doi.org/10.1038/nphys2188>
- Barabási, A.-L. (2016). *Network Science* (Cambridge University Press).
- Barańczuk, U. (2019). The Five Factor Model of personality and social support: A meta-analysis. *Journal of Research in Personality*, *81*, 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2019.05.002>
- Barberger-Gateau, P., Commenges, D., Gagnon, M., Letenneur, L., Sauvel, C., & Dartigues, J. F. (1992). Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *Journal of the American Geriatrics Society*, *40*(11), 1129–1134. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb01802.x>
- Barbosa, I. G., Ferreira, R. de A., Rocha, N. P., Mol, G. C., da Mata Chiacchio Leite, F., Bauer, I. E., & Teixeira, A. L. (2018). Predictors of cognitive performance in bipolar disorder: The role of educational degree and inflammatory markers. *Journal of Psychiatric Research*, *106*, 31–37. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.09.003>
- Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2011). The Projected Impact of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence. *Lancet Neurology*, *10*(9), 819–828. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70072-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70072-2)
- Barton, S. (1994). Chaos, Self-Organization, and Psychology. *American Psychologist*.
- Bauer, I. E., Wu, M.-J., Meyer, T. D., Mwangi, B., Ouyang, A., Spiker, D., Zunta-Soares, G. B., Huang, H., & Soares, J. C. (2016). The role of white matter in personality traits and affective processing in bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *80*, 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.06.003>
- Bauer, M. E., & Teixeira, A. L. (2019). Inflammation in psychiatric disorders: What comes first?: Inflammation in psychiatric disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1437*(1), 57–67. <https://doi.org/10.1111/nyas.13712>
- Baune, B. T., & Malhi, G. S. (2015a). A review on the impact of cognitive dysfunction on social, occupational, and general functional outcomes in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *17 Suppl 2*, 41–55. <https://doi.org/10.1111/bdi.12341>
- Baune, B. T., & Malhi, G. S. (2015b). A review on the impact of cognitive dysfunction on social, occupational, and general functional outcomes in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *17*, 41–55. <https://doi.org/10.1111/bdi.12341>
- Baune, B. T., Ponath, G., Golledge, J., Varga, G., Arolt, V., Rothermundt, M., & Berger, K. (2008). Association between IL-8 cytokine and cognitive performance in an elderly general population—The MEMO-Study. *Neurobiology of Aging*, *29*(6), 937–944. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.12.003>
- Beck, A., Himelstein, R., Bredemeier, K., Silverstein, S., & Grant, P. (2018). What accounts for poor functioning in people with schizophrenia: A re-evaluation of the contributions of neurocognitive v. attitudinal and motivational factors. *Psychological Medicine*, *48*, 1–10. <https://doi.org/10.1017/S0033291718000442>
- Berk, M., Hallam, K. T., & McGorry, P. D. (2007). The potential utility of a staging model as a course specifier: A bipolar disorder perspective. *Journal of Affective Disorders*, *100*(1), 279–281. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.03.007>
- Berk, M., Post, R., Ratheesh, A., Gliddon, E., Singh, A., Vieta, E., Carvalho, A. F., Ashton, M. M., Berk, L., Cotton, S. M., McGorry, P. D., Fernandes, B. S., Yatham, L. N., & Dodd, S. (2017). Staging in bipolar disorder: From theoretical framework to clinical

- utility. *World Psychiatry*, 16(3), 236–244. <https://doi.org/10.1002/wps.20441>
- Berk, M., Williams, L. J., Jacka, F. N., O’Neil, A., Pasco, J. A., Moylan, S., Allen, N. B., Stuart, A. L., Hayley, A. C., Byrne, M. L., & Maes, M. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine*, 11(1), 200. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-200>
- Bishop, D. v. m. (2009). Genes, Cognition, and Communication. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1156(1), 1–18. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04419.x>
- Blanken, T. F., Van Der Zweerde, T., Van Straten, A., Van Someren, E. J. W., Borsboom, D., & Lancee, J. (2019). Introducing Network Intervention Analysis to Investigate Sequential, Symptom-Specific Treatment Effects: A Demonstration in Co-Occurring Insomnia and Depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 88(1), 52–54. <https://doi.org/10.1159/000495045>
- Bobńska, K., Gałęcka, E., Szemraj, J., Gałęcki, P., & Talarowska, M. (1970). Is there a link between TNF gene expression and cognitive deficits in depression? *Acta Biochimica Polonica*, 64(1). [https://doi.org/10.18388/abp.2016\\_1276](https://doi.org/10.18388/abp.2016_1276)
- Bonnín, C. M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Franco, C., Murru, A., Sanchez-Moreno, J., & Vieta, E. (2010). Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 121(1–2), 156–160. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.05.014>
- Booth, J., Schinka, J., Brown, L., Mortimer, J., & Borenstein (Graves), A. (2006). Five-Factor Personality Dimensions, Mood States, and Cognitive Performance in Older Adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28, 676–683. <https://doi.org/10.1080/13803390590954209>
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 113(1–2), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.009>
- Borsboom, D. (2008). Psychometric perspectives on diagnostic systems. *Journal of Clinical Psychology*, 64(9), 1089–1108. <https://doi.org/10.1002/jclp.20503>
- Borsboom, D. (2017). A network theory of mental disorders. *World Psychiatry*, 16(1), 5–13. <https://doi.org/10.1002/wps.20375>
- Borsboom, D., & Cramer, A. O. J. (2013). Network analysis: An integrative approach to the structure of psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9, 91–121. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185608>
- Borsboom, D., Cramer, A. O. J., Fried, E. I., Isvoranu, A. M., Robinaugh, D. J., Dalege, J., & van der Maas, H. L. J. (2022). Chapter1. Network Perspectives. In *Network Psychometrics with R A Guide for Behavioral and Social Scientists* (Routledge, Taylor and Francis Group).
- Borsboom, D., Cramer, A. O. J., & Kalis, A. (2019). Brain disorders? Not really: Why network structures block reductionism in psychopathology research. *Behavioral and Brain Sciences*, 42, e2. <https://doi.org/10.1017/S0140525X17002266>
- Borsboom, D., Deserno, M. K., Rhemtulla, M., Epskamp, S., Fried, E. I., McNally, R. J., Robinaugh, D. J., Perugini, M., Dalege, J., Costantini, G., Isvoranu, A.-M., Wysocki, A. C., van Borkulo, C. D., van Bork, R., & Waldorp, L. J. (2021). Network analysis of multivariate data in psychological science. *Nature Reviews Methods Primers*, 1(1), 58. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00055-w>
- Bortolato, B., Miskowiak, K. W., Köhler, C. A., Vieta, E., & Carvalho, A. F. (2015). Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: A systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 3111–3125. <https://doi.org/10.2147/NDT.S76700>
- Bortolon, C., & Raffard, S. (2019). Les analyses par réseau: Vers une nouvelle conceptualisation et prise en charge des troubles mentaux ? *L’Encéphale*, 45(5), 433–

440. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2019.06.001>
- Boyle, L. L., Lyness, J. M., Duberstein, P. R., Karuza, J., King, D. A., Messing, S., & Tu, X. (2010). Trait Neuroticism, Depression, and Cognitive Function in Older Primary Care Patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry, 18*(4), 305–312. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181c2941b>
- Bradburn, S., Sarginson, J., & Murgatroyd, C. A. (2018). Association of Peripheral Interleukin-6 with Global Cognitive Decline in Non-demented Adults: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Frontiers in Aging Neuroscience, 9*, 438. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00438>
- Brandes, M., & Bienvenu, O. J. (2006). Personality and anxiety disorders. *Current Psychiatry Reports, 8*(4), 263–269. <https://doi.org/10.1007/s11920-006-0061-8>
- Brasso, C., Bellino, S., Bozzatello, P., Del Favero, E., Montemagni, C., & Rocca, P. (2023). Inter-relationships among psychopathology, cognition, and real-life functioning in early and late phase schizophrenia: A network analysis approach. *Schizophrenia Research, 256*, 8–16. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.04.011>
- Brébion, G., Stephan-Otto, C., Huerta-Ramos, E., Usall, J., Perez Del Olmo, M., Contel, M., Haro, J. M., & Ochoa, S. (2014). Decreased processing speed might account for working memory span deficit in schizophrenia, and might mediate the associations between working memory span and clinical symptoms. *European Psychiatry, 29*(8), 473–478. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.02.009>
- Briganti, G., Scutari, M., & McNally, R. J. (2023). A tutorial on bayesian networks for psychopathology researchers. *Psychological Methods, 28*(4), 947–961. <https://doi.org/10.1037/met0000479>
- Briley, D. A., & Tucker-Drob, E. M. (2014). Genetic and Environmental Continuity in Personality Development: A Meta-Analysis. *Psychological Bulletin, 140*(5), 1303–1331. <https://doi.org/10.1037/a0037091>
- Bringmann, L. F., Elmer, T., Epskamp, S., Krause, R. W., Schoch, D., Wichers, M., Wigman, J. T. W., & Snippe, E. (2019). What do centrality measures measure in psychological networks? *Journal of Abnormal Psychology, 128*(8), 892–903. <https://doi.org/10.1037/abn0000446>
- Buchwald, K., Narayanan, A., Siegert, R. J., Vignes, M., Arrowsmith, K., & Sandham, M. (2024). Centrality statistics of symptom networks of schizophrenia: A systematic review. *Psychological Medicine, 54*(6), 1061–1073. <https://doi.org/10.1017/S003329172300363X>
- Bulzacka, E., Boyer, L., Schürhoff, F., Godin, O., Berna, F., Brunel, L., Andrianarisoa, M., Aouizerate, B., Capdevielle, D., Chéreau-Boudet, I., Chesnoy-Servanin, G., Danion, J.-M., Dubertret, C., Dubreucq, J., Faget, C., Gabayet, F., Le Gloahec, T., Llorca, P.-M., Mallet, J., ... the FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Group. (2016). Chronic Peripheral Inflammation is Associated With Cognitive Impairment in Schizophrenia: Results From the Multicentric FACE-SZ Dataset. *Schizophrenia Bulletin, 42*(5), 1290–1302. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw029>
- Burt, S. A. (2008). Gene–environment interactions and their impact on the development of personality traits. *Psychiatry, 71*(12), 507–510. <https://doi.org/10.1016/j.mppsy.2008.10.005>
- Capuron, L., & Miller, A. H. (2011). Immune System to Brain Signaling: Neuropsychopharmacological Implications. *Pharmacology & Therapeutics, 130*(2), 226–238. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.01.014>
- Chakrabarty, T., Torres, I. J., Bond, D. J., & Yatham, L. N. (2019). Inflammatory cytokines and cognitive functioning in early-stage bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders, 245*, 679–685. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.018>
- Chalmers, R. A., Cervin, M., Choo, C., Baune, B. T., Trollor, J. N., Numbers, K., Sachdev, P.

- S., Brodaty, H., Kochan, N. A., & Medvedev, O. N. (2022). Networks of inflammation, depression, and cognition in aging males and females. *Aging Clinical and Experimental Research*, *34*(10), 2387–2398. <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02198-6>
- Chang, C., Wong, C. S. M., C. S. M. Wong, Or, P. C. F., Chu, A. O. K., Hui, C., Chan, S. K. W., Chan, S. K., Lee, E. H., Y. N. Suen, Suen, Y. N., & Chen, E. Y. H. (2020). Interrelationships among psychopathology, premorbid adjustment, cognition and psychosocial functioning in first-episode psychosis: A network analysis approach. *Psychological Medicine*, *50*(12), 1–9. <https://doi.org/10.1017/s0033291719002113>
- Chang, H. H., Lee, I. H., Gean, P. W., Lee, S.-Y., Chi, M. H., Yang, Y. K., Lu, R.-B., & Chen, P. S. (2012). Treatment response and cognitive impairment in major depression: Association with C-reactive protein. *Brain, Behavior, and Immunity*, *26*(1), 90–95. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.07.239>
- Chapman, B. P., Benedict, R. H., Lin, F., Roy, S., Federoff, H. J., & Mapstone, M. (2017). Personality and Performance in Specific Neurocognitive Domains Among Older Persons. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *25*(8), 900–908. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.03.006>
- Charernboon, T. (2022). Interplay among positive and negative symptoms, neurocognition, social cognition, and functioning in clinically stable patients with schizophrenia: A network analysis. *F1000Research*, *10*, 1258. <https://doi.org/10.12688/f1000research.74385.3>
- Chavez-Baldini, U., Nieman, D. H., Keestra, A., Lok, A., Mocking, R. J. T., de Koning, P., Krzhizhanovskaya, V. V., Bockting, C. L. H., van Rooijen, G., Smit, D. J. A., Sutterland, A. L., Verweij, K. J. H., van Wingen, G., Wigman, J. T. W., Vulink, N. C., & Denys, D. (2021). The relationship between cognitive functioning and psychopathology in patients with psychiatric disorders: A transdiagnostic network analysis. *Psychological Medicine*, 1–10. <https://doi.org/10.1017/S0033291721001781>
- Chen, J., & Chen, Z. (2008). Extended Bayesian information criteria for model selection with large model spaces. *Biometrika*, *95*(3), 759–771.
- Christensen, H. (2001). What Cognitive Changes can be Expected with Normal Ageing? *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, *35*(6), 768–775. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2001.00966.x>
- Clare, L., Wu, Y.-T., Teale, J. C., MacLeod, C., Matthews, F., Brayne, C., Woods, B., & CFAS-Wales study team. (2017). Potentially modifiable lifestyle factors, cognitive reserve, and cognitive function in later life: A cross-sectional study. *PLOS Medicine*, *14*(3), e1002259. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002259>
- Coolidge, F. L., & Segal, D. L. (1998). Evolution of personality disorder diagnosis in the Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Clinical Psychology Review*, *18*(5), 585–599. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(98\)00002-6](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(98)00002-6)
- Costa, P. T., Herbst, J. H., McCrae, R. R., Samuels, J., & Ozer, D. J. (2002). The replicability and utility of three personality types. *European Journal of Personality*, *16*(SpecIssue), S73–S87. <https://doi.org/10.1002/per.448>
- Costa, P. T., & McCrae, R. R. (1992). *NEO PI-R professional manual: Revised NEO Personality Inventory (NEO PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI)*.
- Costa-Cordella, S., Arevalo-Romero, C., Parada, F. J., & Rossi, A. (2021). Social Support and Cognition: A Systematic Review. *Frontiers in Psychology*, *12*. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2021.637060>
- Costantini, G., Epskamp, S., Borsboom, D., Perugini, M., Mõttus, R., Waldorp, L. J., & Cramer, A. O. J. (2015). State of the aRt personality research: A tutorial on network analysis of personality data in R. *Journal of Research in Personality*, *54*, 13–29. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2014.07.003>
- Cotrena, C., Branco, L. D., Kochhann, R., Shansis, F. M., & Fonseca, R. P. (2016). Quality of life, functioning and cognition in bipolar disorder and major depression: A latent

- profile analysis. *Psychiatry Research*, 241, 289–296. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.102>
- Cramer, A. O. J., Waldorp, L. J., van der Maas, H. L. J., & Borsboom, D. (2010). Comorbidity: A network perspective. *The Behavioral and Brain Sciences*, 33(2–3), 137–150; discussion 150–193. <https://doi.org/10.1017/S0140525X09991567>
- Crane, N. T., Hayes, J. M., Viviano, R. P., Bogg, T., & Damoiseaux, J. S. (2020). Resting-state functional brain connectivity in a predominantly African-American sample of older adults: Exploring links among personality traits, cognitive performance, and the default mode network. *Personality Neuroscience*, 3, e3. <https://doi.org/10.1017/pen.2020.4>
- Curtis, R. G., Windsor, T. D., & Soubelet, A. (2015). The relationship between Big-5 personality traits and cognitive ability in older adults – a review. *Ageing, Neuropsychology, and Cognition*, 22(1), 42–71. <https://doi.org/10.1080/13825585.2014.888392>
- Dablander, F., & Hinne, M. (2019). Node centrality measures are a poor substitute for causal inference. *Scientific Reports*, 9(1), 6846. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43033-9>
- Dantzer, R. (2001). Cytokine-Induced Sickness Behavior: Where Do We Stand? *Brain, Behavior, and Immunity*, 15(1), 7–24. <https://doi.org/10.1006/brbi.2000.0613>
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 46–56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- Dargél, A. A., Godin, O., Kapczinski, F., Kupfer, D. J., & Leboyer, M. (2015). C-Reactive Protein Alterations in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(02), 142–150. <https://doi.org/10.4088/JCP.14r09007>
- Darweesh, S. K. L., Wolters, F. J., Ikram, M. A., de Wolf, F., Bos, D., & Hofman, A. (2018). Inflammatory markers and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia*, 14(11), 1450–1459. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.014>
- Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., Vaughan, C., Khushalani, S., & Yolken, R. (2013). Elevated C-reactive protein and cognitive deficits in individuals with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 150(2), 456–459. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.039>
- Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the Obvious: A Meta-analytic Comparison of Digit Symbol Coding Tasks and Other Cognitive Measures in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64(5), 532–542. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.532>
- Dik, M. G., Jonker, C., Hack, C. E., Smit, J. H., Comijs, H. C., & Eikelenboom, P. (2005). Serum inflammatory proteins and cognitive decline in older persons. *Neurology*, 64(8), 1371–1377. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000158281.08946.68>
- Doganavsargil-Baysal, O., Cinemre, B., Aksoy, U. M., Akbas, H., Metin, O., Fettahoglu, C., Gokmen, Z., & Davran, F. (2013). Levels of TNF- $\alpha$ , soluble TNF receptors (sTNFR1, sTNFR2), and cognition in bipolar disorder. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 28(2), 160–167. <https://doi.org/10.1002/hup.2301>
- Du Clos, T. W. (2000). Function of C-reactive protein. *Annals of Medicine*, 32(4), 274–278. <https://doi.org/10.3109/07853890009011772>
- East-Richard, C., R. -Mercier, A., Nadeau, D., & Cellard, C. (2020). Transdiagnostic neurocognitive deficits in psychiatry: A review of meta-analyses. *Canadian Psychology/Psychologie Canadienne*, 61(3), 190–214. <https://doi.org/10.1037/cap0000196>
- Elwan, O., Madkour, O., Elwan, F., Mostafa, M., Abbas Helmy, A., Abdel-Naseer, M., Abdel Shafy, S., & El Faiuomy, N. (2003). Brain aging in normal Egyptians: Cognition, education, personality, genetic and immunological study. *Journal of the Neurological*

- Sciences*, 211(1–2), 15–22. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(03\)00032-7](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(03)00032-7)
- Enache, D., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2019). Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain, Behavior, and Immunity*, 81, 24–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.015>
- Epskamp, S., Borsboom, D., & Fried, E. I. (2018). Estimating psychological networks and their accuracy: A tutorial paper. *Behavior Research Methods*, 50(1), 195–212. <https://doi.org/10.3758/s13428-017-0862-1>
- Epskamp, S., & Isvoranu, A. (2022). New trends in network modeling of psychopathology. *World Psychiatry*, 21(3), 463–464. <https://doi.org/10.1002/wps.21017>
- Etters, L., Goodall, D., & Harrison, B. E. (2008). Caregiver burden among dementia patient caregivers: A review of the literature. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 20(8), 423–428. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2008.00342.x>
- Eustache, F., Faure, S., & Desgranges, B. (2023). *Manuel de neuropsychologie, 6e édition*. Dunod.
- Fard, M. T., Cribb, L., Nolidin, K., Savage, K., Wesnes, K., & Stough, C. (2020). Is there a relationship between low-grade systemic inflammation and cognition in healthy people aged 60–75 years? *Behavioural Brain Research*, 383, 112502. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112502>
- Feghali, C. A., & Wright, T. M. (1997). Cytokines in acute and chronic inflammation. *Frontiers in Bioscience*, 2, d12–26. <https://doi.org/10.2741/a171>
- Felger, J. C., Haroon, E., Patel, T. A., Goldsmith, D. R., Wommack, E. C., Woolwine, B. J., Le, N.-A., Feinberg, R., Tansey, M. G., & Miller, A. H. (2020). What does plasma CRP tell us about peripheral and central inflammation in depression? *Molecular Psychiatry*, 25(6), 1301–1311. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0096-3>
- Ferguson, C. (2022). Network neuropsychology: The map and the territory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 132, 638–647. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.024>
- Ferguson, C. & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2021). A network psychometric approach to neurocognition in early Alzheimer's disease. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 137, 61–73. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.01.002>
- Ferguson, C., & Foley, J. A. (2024). The influence of working memory and processing speed on other aspects of cognitive functioning in de novo Parkinson's disease: Initial findings from network modelling and graph theory. *Journal of Neuropsychology*, 18(1), 136–153. <https://doi.org/10.1111/jnp.12333>
- Ferrucci, L., & Fabbri, E. (2018). Inflammageing: Chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nature Reviews. Cardiology*, 15(9), 505–522. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0064-2>
- Fett, A.-K. J., Viechtbauer, W., Dominguez, M.-G., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 573–588. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.001>
- Fleischmann, E., Dalkner, N., Fellendorf, F. T., Bengesser, S. A., Lenger, M., Birner, A., Queissner, R., Platzer, M., Tmava-Berisha, A., Maget, A., Wagner-Skacel, J., Stross, T., Schmiedhofer, F., Smolle, S., Painold, A., & Reininghaus, E. Z. (2023). The Big Five as Predictors of Cognitive Function in Individuals with Bipolar Disorder. *Brain Sciences*, 13(5), 773. <https://doi.org/10.3390/brainsci13050773>
- Fleminger, S. (2008). Long-term psychiatric disorders after traumatic brain injury. *European Journal of Anaesthesiology*, 25(S42), 123–130. <https://doi.org/10.1017/S0265021507003250>
- Forbes, M. K., Wright, A. G. C., Markon, K. E., & Krueger, R. F. (2017). Evidence that psychopathology symptom networks have limited replicability. *Journal of Abnormal*

- Psychology*, 126(7), 969–988. <https://doi.org/10.1037/abn0000276>
- Fourrier, C., Singhal, G., & Baune, B. T. (2019). Neuroinflammation and cognition across psychiatric conditions. *CNS Spectrums*, 24(1), 4–15. <https://doi.org/10.1017/S1092852918001499>
- Fraguas, D., Díaz-Caneja, C. M., Ayora, M., Hernández-Álvarez, F., Rodríguez-Quiroga, A., Recio, S., Leza, J. C., & Arango, C. (2019). Oxidative Stress and Inflammation in First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 45(4), 742–751. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby125>
- Fried, E. I., & Cramer, A. O. J. (2017). Moving Forward: Challenges and Directions for Psychopathological Network Theory and Methodology. *Perspectives on Psychological Science*, 12(6), 999–1020. <https://doi.org/10.1177/1745691617705892>
- Fried, E. I., Epskamp, S., Nesse, R. M., Tuerlinckx, F., & Borsboom, D. (2016). What are “good” depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis. *Journal of Affective Disorders*, 189, 314–320. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.005>
- Fried, E. I., & Nesse, R. M. (2014). The Impact of Individual Depressive Symptoms on Impairment of Psychosocial Functioning. *PLoS ONE*, 9(2), e90311. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090311>
- Fried, E. I., & Nesse, R. M. (2015). Depression sum-scores don't add up: Why analyzing specific depression symptoms is essential. *BMC Medicine*, 13(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0325-4>
- Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., Ferrucci, L., Gilroy, D. W., Fasano, A., Miller, G. W., Miller, A. H., Mantovani, A., Weyand, C. M., Barzilai, N., Goronzy, J. J., Rando, T. A., Effros, R. B., Lucia, A., Kleinstreuer, N., & Slavich, G. M. (2019). Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*, 25(12), 1822–1832. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>
- Galderisi, S., Rucci, P., Kirkpatrick, B., Mucci, A., Gibertoni, D., Rocca, P., Rossi, A., Bertolino, A., Strauss, G. P., Aguglia, E., Bellomo, A., Murri, M. B., Bucci, P., Carpiniello, B., Comparelli, A., Cuomo, A., De Berardis, D., Dell'Osso, L., Di Fabio, F., ... Italian Network for Research on Psychoses. (2018). Interplay Among Psychopathologic Variables, Personal Resources, Context-Related Factors, and Real-life Functioning in Individuals With Schizophrenia: A Network Analysis. *JAMA Psychiatry*, 75(4), 396–404. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4607>
- Galderisi, S., Rucci, P., Mucci, A., Rossi, A., Rocca, P., Bertolino, A., Aguglia, E., Amore, M., Bellomo, A., Bozzatello, P., Bucci, P., Carpiniello, B., Collantoni, E., Cuomo, A., Dell'Osso, L., Di Fabio, F., di Giannantonio, M., Gibertoni, D., Giordano, G. M., ... Italian Network for Research on Psychoses. (2020). The interplay among psychopathology, personal resources, context-related factors and real-life functioning in schizophrenia: Stability in relationships after 4 years and differences in network structure between recovered and non-recovered patients. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 19(1), 81–91. <https://doi.org/10.1002/wps.20700>
- Galimberti, C., Bosi, M. F., Caricasole, V., Zanello, R., Dell'Osso, B., & Viganò, C. A. (2020). Using network analysis to explore cognitive domains in patients with unipolar versus bipolar depression: A prospective naturalistic study. *CNS Spectrums*, 25(3), 380–391. <https://doi.org/10.1017/S1092852919000968>
- García-López, M., Alonso-Sánchez, M., Leal, I., Martín-Hernández, D., Caso, J. R., Díaz-Caneja, C. M., Andreu-Bernabeu, Á., Arango, C., Rodríguez-Jimenez, R., Sánchez-Pastor, L., Díaz-Marsá, M., Mellor-Marsá, B., Ibáñez, Á., Malpica, N., Bravo-Ortiz, M.-F., Baca-García, E., Ayuso-Mateos, J. L., Izquierdo, A., Leza, J. C., ... Torio, I. (2022). The relationship between negative symptoms, social cognition, and social functioning

- in patients with first episode psychosis. *Journal of Psychiatric Research*, *155*, 171–179. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.08.004>
- Garcia-Ramos, C., Lin, J. J., Kellermann, T. S., Bonilha, L., Prabhakaran, V., & Hermann, B. P. (2016). Graph Theory and Cognition: An Alternative Avenue for Examining Neuropsychological Status in Epilepsy. *Epilepsy & Behavior : E&B*, *64*(Pt B), 329–335. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.02.032>
- Garcia-Ramos, C., Lin, J. J., Prabhakaran, V., & Hermann, B. P. (2015). Developmental Reorganization of the Cognitive Network in Pediatric Epilepsy. *PLOS ONE*, *10*(10), e0141186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141186>
- Gebreegziabhere, Y., Habatmu, K., Mihretu, A., Cella, M., & Alem, A. (2022). Cognitive impairment in people with schizophrenia: An umbrella review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *272*(7), 1139–1155. <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01416-6>
- Gerlach, G., Herpertz, S., & Loeber, S. (2015). Personality traits and obesity: A systematic review. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, *16*(1), 32–63. <https://doi.org/10.1111/obr.12235>
- Gimeno, D., Kivimäki, M., Brunner, E. J., Elovainio, M., De Vogli, R., Steptoe, A., Kumari, M., Lowe, G. D. O., Rumley, A., Marmot, M. G., & Ferrie, J. E. (2009). Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychological Medicine*, *39*(3), 413–423. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003723>
- Gladwin, T. E., & Figner, B. (2014). *“Hot” cognition and dual systems: Introduction, criticisms, and ways forward*. New York: Psychology Press. <https://dare.uva.nl/search?identifier=2d56e029-bf8e-4a84-b258-ea100622d91e>
- Goldberg, L. R. (1990). An alternative “description of personality”: The Big-Five factor structure. *Journal of Personality and Social Psychology*, *59*(6), 1216–1229. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.59.6.1216>
- Goldsmith, D. R., Haroon, E., Woolwine, B. J., Jung, M. Y., Wommack, E. C., Harvey, P. D., Treadway, M. T., Felger, J. C., & Miller, A. H. (2016). Inflammatory markers are associated with decreased psychomotor speed in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, *56*, 281–288. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.03.025>
- Graf, C. (2008). The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale. *AJN The American Journal of Nursing*, *108*(4), 52. <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000314810.46029.74>
- Graham, E. K., James, B. D., Jackson, K. L., Willroth, E. C., Boyle, P., Wilson, R., Bennett, D. A., & Mroczek, D. K. (2020). Associations Between Personality Traits and Cognitive Resilience in Older Adults. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *76*(1), 6–19. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbaa135>
- Graham, E. K., & Lachman, M. E. (2014). Personality Traits, Facets and Cognitive Performance: Age Differences in Their Relations. *Personality and Individual Differences*, *59*, 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2013.11.011>
- Granzol, U., & Cona, G. (2024). Architecture and relationships among cognition, mental health and other human domains revealed by network analysis perspective. *Current Psychology*, *43*(6), 4945–4960. <https://doi.org/10.1007/s12144-023-04698-8>
- Grassi-Oliveira, R., Bauer, M. E., Pezzi, J. C., Teixeira, A. L., & Brietzke, E. (2011). *Interleukin-6 and verbal memory in recurrent major depressive disorder*.
- Green, M. F., & Harvey, P. D. (2014). Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophrenia Research: Cognition*, *1*(1), e1–e9. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2014.02.001>
- Grunden, N., & Phillips, N. A. (2024). A network approach to subjective cognitive decline: Exploring multivariate relationships in neuropsychological test performance across Alzheimer’s disease risk states. *Cortex*, *173*, 313–332. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2024.02.005>

- Guo, N., Fuermaier, A. B. M., Koerts, J., Tucha, O., Scherbaum, N., & Müller, B. W. (2023). Networks of Neuropsychological Functions in the Clinical Evaluation of Adult ADHD. *Assessment, 30*(6), 1719–1736. <https://doi.org/10.1177/10731911221118673>
- Gupta, M., Holshausen, K., Best, M. W., Jokic, R., Milev, R., Bernard, T., Gou, L., & Bowie, C. R. (2013). Relationships Among Neurocognition, Symptoms, and Functioning in Treatment-Resistant Depression. *Archives of Clinical Neuropsychology, 28*(3), 272–281. <https://doi.org/10.1093/arclin/act002>
- Hajdúk, M., Penn, D. L., Harvey, P. D., & Pinkham, A. E. (2021). Social cognition, neurocognition, symptomatology, functional competences and outcomes in people with schizophrenia—A network analysis perspective. *Journal of Psychiatric Research, 144*, 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.09.041>
- Halverson, T. F., Orleans-Pobee, M., Merritt, C., Sheeran, P., Fett, A.-K., & Penn, D. L. (2019). Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders: Meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 105*, 212–219. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.07.020>
- Hammar, A., & Ardal, G. (2009). Cognitive functioning in major depression—A summary. *Frontiers in Human Neuroscience, 3*, 26. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.026.2009>
- Hammar, A., Ronold, E. H., & Rekkedal, G. Å. (2022). Cognitive Impairment and Neurocognitive Profiles in Major Depression—A Clinical Perspective. *Frontiers in Psychiatry, 13*. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.764374>
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. (2013). Normal Cognitive Aging. *Clinics in Geriatric Medicine, 29*(4), 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
- Harvey, P. D., Bosia, M., Cavallaro, R., Howes, O. D., Kahn, R. S., Leucht, S., Müller, D. R., Penadés, R., & Vita, A. (2022). Cognitive dysfunction in schizophrenia: An expert group paper on the current state of the art. *Schizophrenia Research: Cognition, 29*, 100249. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2022.100249>
- Haslbeck, J. M. B., Epskamp, S., Marsman, M., & Waldorp, L. J. (2021). Interpreting the Ising Model: The Input Matters. *Multivariate Behavioral Research, 56*(2), 303–313. <https://doi.org/10.1080/00273171.2020.1730150>
- Haslbeck, J. M. B., Ryan, O., Robinaugh, D. J., Waldorp, L. J., & Borsboom, D. (2022). Modeling psychopathology: From data models to formal theories. *Psychological Methods, 27*(6), 930–957. <https://doi.org/10.1037/met0000303>
- Haslbeck, J. M. B., & Waldorp, L. J. (2020). mgm: Estimating Time-Varying Mixed Graphical Models in High-Dimensional Data. *Journal of Statistical Software, 93*, 1–46. <https://doi.org/10.18637/jss.v093.i08>
- Hasson-Ohayon, I., Goldzweig, G., Lavi-Rotenberg, A., Luther, L., & Lysaker, P. H. (2018). The centrality of cognitive symptoms and metacognition within the interacting network of symptoms, neurocognition, social cognition and metacognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 202*, 260–266. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.007>
- Hills, T. T., & Kenett, Y. N. (2022). Is the Mind a Network? Maps, Vehicles, and Skyhooks in Cognitive Network Science. *Topics in Cognitive Science, 14*(1), 189–208. <https://doi.org/10.1111/tops.12570>
- Hofmann, S. G., Curtiss, J. E., & Hayes, S. C. (2020). Beyond linear mediation: Toward a dynamic network approach to study treatment processes. *Clinical Psychology Review, 76*, 101824. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101824>
- Hope, S., Hoseth, E., Dieset, I., Mørch, R. H., Aas, M., Aukrust, P., Djurovic, S., Melle, I., Ueland, T., Agartz, I., Ueland, T., Westlye, L. T., & Andreassen, O. A. (2015a). Inflammatory markers are associated with general cognitive abilities in schizophrenia and bipolar disorder patients and healthy controls. *Schizophrenia Research, 165*(2–3), 188–194. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.004>
- Hope, S., Hoseth, E., Dieset, I., Mørch, R. H., Aas, M., Aukrust, P., Djurovic, S., Melle, I., Ueland, T., Agartz, I., Ueland, T., Westlye, L. T., & Andreassen, O. A. (2015b).

- Inflammatory markers are associated with general cognitive abilities in schizophrenia and bipolar disorder patients and healthy controls. *Schizophrenia Research*, 165(2–3), 188–194. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.004>
- Hoseth, E. Z., Westlye, L. T., Hope, S., Dieset, I., Aukrust, P., Melle, I., Haukvik, U. K., Agartz, I., Ueland, T., Ueland, T., & Andreassen, O. A. (2016). Association between cytokine levels, verbal memory and hippocampus volume in psychotic disorders and healthy controls. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(1), 53–62. <https://doi.org/10.1111/acps.12467>
- Huang, K.-L., Chen, M.-H., Hsu, J.-W., Tsai, S.-J., & Bai, Y.-M. (2022). Comparison of executive dysfunction, proinflammatory cytokines, and appetite hormones between first-episode and multiple-episode bipolar disorders. *CNS Spectrums*, 1–6. <https://doi.org/10.1017/S1092852922000761>
- Huth, K., de Ron, J., Goudriaan, A. E., Luigjes, J., Mohammadi, R., van Holst, R. J., Wagenmakers, E. J., & Marsman, M. (2023). *Bayesian Analysis of Cross-sectional Networks: A Tutorial in R and JASP*.
- Huth, K., Luigjes, J., Luigjes J, Luigjes J, Marsman, M., Goudriaan A, Goudriaan A, Goudriaan, A. E., Goudriaan, A. E., van Holst R, & van Holst, R. J. (2021). *Modeling Alcohol Use Disorder as a Set of Interconnected Symptoms—Assessing Differences between Clinical and Population Samples and Across External Factors*. 125, 107128. <https://doi.org/10.31234/osf.io/93t2f>
- Ibrahim, G. M., Morgan, B. R., Vogan, V. M., Leung, R. C., Anagnostou, E., & Taylor, M. J. (2016). Mapping the Network of Neuropsychological Impairment in Children with Autism Spectrum Disorder: A Graph Theoretical Analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(12), 3770–3777. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2929-8>
- Ihle, A., Zuber, S., Gouveia, É. R., Gouveia, B. R., Mella, N., Desrichard, O., Cullati, S., Oris, M., Maurer, J., & Kliegel, M. (2019). Cognitive Reserve Mediates the Relation between Openness to Experience and Smaller Decline in Executive Functioning. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 48(1–2), 39–44. <https://doi.org/10.1159/000501822>
- Ishola, A. A. (2021). Personality Traits and Perceived Social Support on Cognitive Functioning of Elderly Attending Adeoyo Maternity Teaching Hospital (AMTH), Yemetu, Ibadan. *Sub-Sahara African Journal of Psychology and Contemporary Issues*, 1(1). <https://www.psycharchives.org/en/item/e7ea483f-d691-47c6-a489-f8ccc5e0501f>
- Isvoranu, A.-M., Borsboom, D., van Os, J., & Guloksuz, S. (2016). A Network Approach to Environmental Impact in Psychotic Disorder: Brief Theoretical Framework. *Schizophrenia Bulletin*, 42(4), 870–873. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw049>
- Isvoranu, A.-M., Guloksuz, S., Epskamp, S., van Os, J., Borsboom, D., & GROUP Investigators. (2020). Toward incorporating genetic risk scores into symptom networks of psychosis. *Psychological Medicine*, 50(4), 636–643. <https://doi.org/10.1017/S003329171900045X>
- Jeffreys, H. (1961). *Theory of Probability (3rd ed)*. Oxford: Oxford University Press.
- Jelicic, M., Bosma, H., Ponds, R. W. H. M., Van Boxtel, M. P. J., Houx, P. J., & Jolles, J. (2002). Neuroticism does not affect cognitive functioning in later life. *Experimental Aging Research*, 29(1), 73–78. <https://doi.org/10.1080/036107303033704>
- Jones, P. J., Heeren, A., & McNally, R. J. (2017). Commentary: A network theory of mental disorders. *Frontiers in Psychology*, 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2017.01305>
- Jones, P. J., Ma, R., & McNally, R. J. (2021). Bridge Centrality: A Network Approach to Understanding Comorbidity. *Multivariate Behavioral Research*, 56(2), 353–367. <https://doi.org/10.1080/00273171.2019.1614898>
- Jordanova, V., Stewart, R., Davies, E., Sherwood, R., & Prince, M. (2007). Markers of inflammation and cognitive decline in an African-Caribbean population. *International*

- Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(10), 966–973. <https://doi.org/10.1002/gps.1772>
- Jorm, A. F. (2000). Is Depression a Risk Factor for Dementia or Cognitive Decline?: A Review. *Gerontology*, 46(4), 219–227. <https://doi.org/10.1159/000022163>
- Jorm, A. F., Mackinnon, A. J., Christensen, H., Henderson, S., Scott, R., & Korten, A. (1993). Cognitive functioning and neuroticism in an elderly community sample. *Personality and Individual Differences*, 15(6), 721–723. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(93\)90013-S](https://doi.org/10.1016/0191-8869(93)90013-S)
- Kahn, R. S., & Keefe, R. S. E. (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: Time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*, 70(10), 1107–1112. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155>
- Kan, K.-J., van der Maas, H. L. J., & Levine, S. Z. (2019). Extension de l'analyse psychométrique des réseaux: Des preuves empiriques contre g en faveur du mutualisme? *Intelligence*, 73, 52–62. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2018.12.004>
- Kapczinski, Magalhães, P. V. S., Balanzá-Martinez, V., Dias, V. V., Frangou, S., Gama, C. S., Gonzalez-Pinto, A., Grande, I., Ha, K., Kauer-Sant'Anna, M., Kunz, M., Kupka, R., Leboyer, M., Lopez-Jaramillo, C., Post, R. M., Rybakowski, J. K., Scott, J., Strejilevitch, S., Tohen, M., ... Berk, M. (2014). Staging systems in bipolar disorder: An International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(5), 354–363. <https://doi.org/10.1111/acps.12305>
- Kapczinski, Mwangi, B., Cassidy, R. M., Librenza-Garcia, D., Bermudez, M. B., Kauer-Sant'anna, M., Kapczinski, F., & Passos, I. C. (2017). Neuroprogression and illness trajectories in bipolar disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 17(3), 277–285. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1240615>
- Kapur, S., Phillips, A. G., & Insel, T. R. (2012). Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Molecular Psychiatry*, 17(12), 1174–1179. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.105>
- Karyakina, M., & Shmukler, A. (2021). Network analysis of cognitive deficit in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research: Cognition*, 26, 100213. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2021.100213>
- Kellermann, T. S., Bonilha, L., Lin, J. J., & Hermann, B. P. (2015). Mapping the landscape of cognitive development in children with epilepsy. *Cortex*, 66, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.02.001>
- Kendler, K. S., Gatz, M., Gardner, C. O., & Pedersen, N. L. (2006). Personality and major depression: A Swedish longitudinal, population-based twin study. *Archives of General Psychiatry*, 63(10), 1113–1120. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.10.1113>
- Kenett, Y. N., & Faust, M. (2019). Clinical Cognitive Networks: A graph theory approach. In *Network Science in Cognitive Psychology* (ed. M. S. Vitevitch New York: Routledge).
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 617–627. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.617>
- Keysers, C., Gazzola, V., & Wagenmakers, E.-J. (2020). Using Bayes factor hypothesis testing in neuroscience to establish evidence of absence. *Nature Neuroscience*, 23(7), 788–799. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0660-4>
- King, S., Jelen, L. A., Horne, C. M., Cleare, A., Pariante, C. M., Young, A. H., & Stone, J. M. (2019). Inflammation, Glutamate, and Cognition in Bipolar Disorder Type II: A Proof of Concept Study. *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2019.00066>
- Kivipelto, M., Solomon, A., Ahtiluoto, S., Ngandu, T., Lehtisalo, J., Antikainen, R., Bäckman, L., Hänninen, T., Jula, A., Laatikainen, T., Lindström, J., Mangialasche, F., Nissinen, A., Paajanen, T., Pajala, S., Peltonen, M., Rauramaa, R., Stigsdotter-Neely, A., Strandberg, T., ... Soininen, H. (2013). The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress.

- Alzheimer's & Dementia*, 9(6), 657–665. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.09.012>
- Knowles, E. E. M., David, A. S., & Reichenberg, A. (2010). Processing Speed Deficits in Schizophrenia: Reexamining the Evidence. *American Journal of Psychiatry*, 167(7), 828–835. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09070937>
- Komulainen, P., Lakka, T. A., Kivipelto, M., Hassinen, M., Penttila, I. M., Helkala, E.-L., Gylling, H., Nissinen, A., & Rauramaa, R. (2007). Serum high sensitivity C-reactive protein and cognitive function in elderly women. *Age and Ageing*, 36(4), 443–448. <https://doi.org/10.1093/ageing/afm051>
- Kotov, R., Gamez, W., Schmidt, F., & Watson, D. (2010). Linking “big” personality traits to anxiety, depressive, and substance use disorders: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 136(5), 768–821. <https://doi.org/10.1037/a0020327>
- Krogh, J., Benros, M. E., Jørgensen, M. B., Vesterager, L., Elfving, B., & Nordentoft, M. (2014). The association between depressive symptoms, cognitive function, and inflammation in major depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 35, 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.08.014>
- Kudlicka, A., Martyr, A., Bahar-Fuchs, A., Woods, B., & Clare, L. (2019). Cognitive rehabilitation for people with mild to moderate dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(8), CD013388. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013388>
- Kuhn, T. S. (1962). *The structure of scientific revolutions* (University of Chicago Press: Chicago).
- Kuiper, J. S., Zuidersma, M., Oude Voshaar, R. C., Zuidema, S. U., van den Heuvel, E. R., Stolk, R. P., & Smidt, N. (2015). Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Research Reviews*, 22, 39–57. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.04.006>
- Ladyman, J., Lambert, J., & Wiesner, K. (2013). What is a complex system? *European Journal for Philosophy of Science*, 3(1), 33–67. <https://doi.org/10.1007/s13194-012-0056-8>
- Lawrence, T., & Gilroy, D. W. (2007). Chronic inflammation: A failure of resolution? *International Journal of Experimental Pathology*, 88(2), 85–94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2006.00507.x>
- Lee, M. D., & Vanpaemel, W. (2018). Determining informative priors for cognitive models. *Psychonomic Bulletin & Review*, 25(1), 114–127. <https://doi.org/10.3758/s13423-017-1238-3>
- Leonardo, S., & Fregni, F. (2023). Association of inflammation and cognition in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1069439>
- Li, D., & Yu, F. (2017). Peripheral Inflammatory Biomarkers and Cognitive Decline in Older Adults With and Without Alzheimer’s Disease: A Systematic Review. *Journal of Gerontological Nursing*, 43(12), 53–60. <https://doi.org/10.3928/00989134-20170519-01>
- Liang, S., Vega, R., Kong, X., Deng, W., Wang, Q., Wang, Q., Qiang Wang, Qiang Wang, Ma, X., Li, M., Hu, X., Hu, X., Greenshaw, A. J., Greiner, R., Greiner, R., Williams, T., Li, T., & Tao Li. (2018). Neurocognitive Graphs of First-Episode Schizophrenia and Major Depression Based on Cognitive Features. *Neuroscience Bulletin*, 34(2), 312–320. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0190-6>
- Lin, P.-J., Zhong, Y., Fillit, H. M., Chen, E., & Neumann, P. J. (2016). Medicare Expenditures of Individuals with Alzheimer’s Disease and Related Dementias or Mild Cognitive Impairment Before and After Diagnosis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(8), 1549–1557. <https://doi.org/10.1111/jgs.14227>
- López-Villarreal, A., Sánchez-Morla, E. M., Jiménez-López, E., Martínez-Vizcaíno, V., Aparicio, A. I., Mateo-Sotos, J., Rodríguez-Jimenez, R., Vieta, E., & Santos, J. L. (2020). Progression of the functional deficit in a group of patients with bipolar disorder: A

- cluster analysis based on longitudinal data. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 270(8), 947–957. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01050-9>
- Lott, I. T., & Dierssen, M. (2010). Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *The Lancet Neurology*, 9(6), 623–633. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70112-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70112-5)
- Luchetti, M., Terracciano, A., Stephan, Y., & Sutin, A. R. (2016). Personality and Cognitive Decline in Older Adults: Data From a Longitudinal Sample and Meta-Analysis. *The Journals of Gerontology: Series B*, 71(4), 591–601. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbu184>
- Lund, J., Boles, K., Radford, A., Toombs, E., & Mushquash, C. (2022). A Systematic Review of Childhood Adversity and Executive Functions Outcomes among Adults. *Archives of Clinical Neuropsychology*. <https://doi.org/10.1093/arclin/acac013>
- Mac Giollabhui, N., Alloy, L. B., Schweren, L. J. S., & Hartman, C. A. (2021). Investigating whether a combination of higher CRP and depression is differentially associated with worse executive functioning in a cohort of 43,896 adults. *Brain, Behavior, and Immunity*, S0889159121002191. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.05.022>
- Mac Giollabhui, N., Kautz, M. M., Moriarity, D. P., Chat, I. K.-Y., Murray, S., Ellman, L. M., & Alloy, L. B. (2024). Chronic inflammation is associated with worsening working memory performance: Preliminary evidence from a diverse, longitudinal cohort of adolescents and young adults. *Psychoneuroendocrinology*, 164, 106992. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2024.106992>
- Majer, M., Ising, M., Künzel, H., Binder, E. B., Holsboer, F., Modell, S., & Zihl, J. (2004). Impaired divided attention predicts delayed response and risk to relapse in subjects with depressive disorders. *Psychological Medicine*, 34(8), 1453–1463. <https://doi.org/10.1017/S0033291704002697>
- Marder, S. R. (2006). The NIMH-MATRICES project for developing cognition-enhancing agents for schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(1), 109–113. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.1/smarder>
- Marin, I., & Kipnis, J. (2013). Learning and memory ... and the immune system. *Learning & Memory*, 20(10), 601–606. <https://doi.org/10.1101/lm.028357.112>
- Mario, A., Ivana, L., Anita, M., Silvio, M., Claudia, A., Mariaclaudia, M., & Antonello, B. (2024). Inflammatory Biomarkers, Cognitive Functioning, and Brain Imaging Abnormalities in Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Clinical Neuropsychiatry*, 21(1), 32–62. <https://doi.org/10.36131/cnfioritieditore20240103>
- Marsland, A. L., Petersen, K. L., Sathanoori, R., Muldoon, M. F., Neumann, S. A., Ryan, C., Flory, J. D., & Manuck, S. B. (2006). Interleukin-6 Covaries Inversely With Cognitive Performance Among Middle-Aged Community Volunteers. *Psychosomatic Medicine*, 68(6), 895–903. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000238451.22174.92>
- Marsman, M., Huth, K., Waldorp, L. J., & Ntzoufras, I. (2022). Objective Bayesian Edge Screening and Structure Selection for Ising Networks. *Psychometrika*, 87(1), 47–82. <https://doi.org/10.1007/s11336-022-09848-8>
- Marsman, M., & Rhemtulla, M. (2022). Guest Editors' Introduction to The Special Issue "Network Psychometrics in Action": Methodological Innovations Inspired by Empirical Problems. *Psychometrika*, 87(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s11336-022-09861-x>
- Massa, M. S., Wang, N., Bickerton, W.-L., Demeyere, N., Riddoch, M. J., & Humphreys, G. W. (2015). On the importance of cognitive profiling: A graphical modelling analysis of domain-specific and domain-general deficits after stroke. *Cortex*, 71, 190–204. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.06.006>
- McAfoose, J., & Baune, B. T. (2009). Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(3), 355–366. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.10.005>
- McCrae, R. R., & Costa, P. T. (2003). *Personality in Adulthood: A Five-factor Theory*

- Perspective*. Guilford Press.
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiologic Reviews*, 30(1), 67–76. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
- McNally, R. J. (2016). Can network analysis transform psychopathology? *Behaviour Research and Therapy*, 86, 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2016.06.006>
- McNally, R. J., Robinaugh, D. J., Wu, G. W. Y., Wang, L., Deserno, M. K., & Borsboom, D. (2015). Mental disorders as causal systems: A network approach to posttraumatic stress disorder. *Clinical Psychological Science*, 3(6), 836–849. <https://doi.org/10.1177/2167702614553230>
- McNeish, D. M. (2015). Using Lasso for Predictor Selection and to Assuage Overfitting: A Method Long Overlooked in Behavioral Sciences. *Multivariate Behavioral Research*, 50(5), 471–484. <https://doi.org/10.1080/00273171.2015.1036965>
- Meier, B., Perrig-Chiello, P., & Perrig, W. (2002). Personality and Memory in Old Age. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 9(2), 135–144. <https://doi.org/10.1076/anec.9.2.135.9544>
- Mendez Rubio, M., Antonietti, J. P., Donati, A., Rossier, J., & Von Gunten, A. (2013). Personality Traits and Behavioural and Psychological Symptoms in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 35(1–2), 87–97. <https://doi.org/10.1159/000346129>
- Merceron, K., & Prouteau, A. (2013). Évaluation de la cognition sociale en langue française chez l'adulte: Outils disponibles et recommandations de bonne pratique clinique. *L'Évolution Psychiatrique*, 78(1), 53–70. <https://doi.org/10.1016/j.evopsy.2013.01.002>
- Mercuri, G., & Holtzer, R. (2021). Engagement in Cognitively Stimulating Activities Mediates the Relationship between Openness and Attention/Executive Functions, but Not Memory in Older Adults. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 36(4), 485–497. <https://doi.org/10.1093/arclin/aaaa066>
- Miller, B. J., Culpepper, N., & Rapaport, M. H. (2014). C-Reactive Protein Levels in Schizophrenia: A Review and Meta-Analysis. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 7(4), 223–230. <https://doi.org/10.3371/CSRP.MICU.020813>
- Millett, C. E., Perez-Rodriguez, M., Shanahan, M., Larsen, E., Yamamoto, H. S., Bukowski, C., Fichorova, R., & Burdick, K. E. (2019). C-reactive protein is associated with cognitive performance in a large cohort of euthymic patients with bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0591-1>
- Misiak, B., Piotrowski, P., & Samochowiec, J. (2023). Assessment of interrelationships between cognitive performance, symptomatic manifestation and social functioning in the acute and clinical stability phase of schizophrenia: Insights from a network analysis. *BMC Psychiatry*, 23(1), 774. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05289-4>
- Misiak, B., Stańczykiewicz, B., Kotowicz, K., Rybakowski, J. K., Samochowiec, J., & Frydecka, D. (2018a). Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review. *Schizophrenia Research*, 192, 16–29. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.015>
- Misiak, B., Stańczykiewicz, B., Kotowicz, K., Rybakowski, J. K., Samochowiec, J., & Frydecka, D. (2018b). Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review. *Schizophrenia Research*, 192, 16–29. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.015>
- Modabbernia, A., Taslimi, S., Brietzke, E., & Ashrafi, M. (2013). Cytokine Alterations in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of 30 Studies. *Biological Psychiatry*, 74(1), 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.007>
- Molenaar, P. C. M. (2004). A Manifesto on Psychology as Idiographic Science: Bringing the Person Back Into Scientific Psychology, This Time Forever. *Measurement: Interdisciplinary Research and Perspectives*, 2(4), 201–218.

- [https://doi.org/10.1207/s15366359mea0204\\_1](https://doi.org/10.1207/s15366359mea0204_1)
- Monteleone, P., Cascino, G., Monteleone, A. M., Rocca, P., Rossi, A., Bertolino, A., Aguglia, E., Amore, M., Collantoni, E., Corrivetti, G., Cuomo, A., Bellomo, A., D'Ambrosio, E., Dell'Osso, L., Frascarelli, M., Giordano, G. M., Giuliani, L., Marchesi, C., Montemagni, C., ... Maj, M. (2021). Prevalence of antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and their association with neurocognition and social cognition in outpatients with schizophrenia in the “real-life.” *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *109*(110250), 110250–110250. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110250>
- Mora, E., Portella, M. J., Piñol-Ripoll, G., López, R., Cuadras, D., Forcada, I., Teres, M., Vieta, E., & Mur, M. (2019). High BDNF serum levels are associated to good cognitive functioning in bipolar disorder. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *60*, 97–107. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.02.006>
- Morin, L., & Franck, N. (2017). Rehabilitation Interventions to Promote Recovery from Schizophrenia: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00100>
- Morozova, A., Zorkina, Y., Abramova, O., Pavlova, O., Pavlov, K., Soloveva, K., Volkova, M., Alekseeva, P., Andryshchenko, A., Kostyuk, G., Gurina, O., & Chekhonin, V. (2022). Neurobiological Highlights of Cognitive Impairment in Psychiatric Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(3), 1217. <https://doi.org/10.3390/ijms23031217>
- Morrens, M., Overloop, C., Coppens, V., Loots, E., Van Den Noortgate, M., Vandenameele, S., Leboyer, M., & De Picker, L. (2022). The relationship between immune and cognitive dysfunction in mood and psychotic disorder: A systematic review and a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, *27*(8), 3237–3246. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01582-y>
- Moura, B. M., Isvoranu, A.-M., Kovacs, V., van Rooijen, G., van Amelsvoort, T., Simons, C. J. P., Bartels-Velthuis, A. A., Bakker, P. R., Marcelis, M., De Haan, L., & Schirmbeck, F. (2022). The Puzzle of Functional Recovery in Schizophrenia-Spectrum Disorders—Replicating a Network Analysis Study. *Schizophrenia Bulletin*, *48*(4), 871–880. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac018>
- Moura, B. M., van Rooijen, G., Schirmbeck, F., Wigman, H., Madeira, L., Harten, P. van, van Os, J., Bakker, P. R., Marcelis, M., & Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) investigators. (2021). A Network of Psychopathological, Cognitive, and Motor Symptoms in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Schizophrenia Bulletin*, *47*(4), 915–926. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab002>
- Muneer, A. (2016). Bipolar Disorder: Role of Inflammation and the Development of Disease Biomarkers. *Psychiatry Investigation*, *13*(1), 18. <https://doi.org/10.4306/pi.2016.13.1.18>
- Nevado, A., Del Rio, D., Pacios, J., & Maestú, F. (2022). Neuropsychological networks in cognitively healthy older adults and dementia patients. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *29*(5), 903–927. <https://doi.org/10.1080/13825585.2021.1965951>
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., Essock, S., Wayne, Fenton, S., Frese, F. J., Gold, M., Goldberg, T., Heaton, R. K., Keefe, R. S. E., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L. J., Stover, E., Weinberger, D. R., ... Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test Selection, Reliability, and Validity. *American Journal of Psychiatry*, *165*(2), 203–213. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010042>
- Ojeda, N., Peña, J., Schretlen, D. J., Sánchez, P., Aretouli, E., Elizagárate, E., Ezcurra, J., & Gutiérrez, M. (2012). Hierarchical structure of the cognitive processes in schizophrenia: The fundamental role of processing speed. *Schizophrenia Research*, *135*(1), 72–78. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.12.004>

- Örsel, S., Akdemir, A., & Dağ, İ. (2004). The sensitivity of quality-of-life scale WHOQOL-100 to psychopathological measures in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, *45*(1), 57–61. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2003.09.006>
- Osborne, K. J., Walther, S., Shankman, S. A., & Mittal, V. A. (2020). Psychomotor slowing in Schizophrenia: Implications for endophenotype and biomarker development. *Biomarkers in Neuropsychiatry*, *2*, 100016. <https://doi.org/10.1016/j.bionps.2020.100016>
- Osimo, E. F., Baxter, L. J., Lewis, G., Jones, P. B., & Khandaker, G. M. (2019). Prevalence of low-grade inflammation in depression: A systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychological Medicine*, *49*(12), 1958–1970. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001454>
- Ozer, D. J., & Benet-Martínez, V. (2006). Personality and the Prediction of Consequential Outcomes. *Annual Review of Psychology*, *57*(1), 401–421. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.57.102904.190127>
- Parkin, J., & Cohen, B. (2001). An overview of the immune system. *Lancet (London, England)*, *357*(9270), 1777–1789. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04904-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04904-7)
- Patlola, S. R., Donohoe, G., & McKernan, D. P. (2023). The relationship between inflammatory biomarkers and cognitive dysfunction in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *121*, 110668. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110668>
- Patterson, T. L., & Mausbach, B. T. (2010). Measurement of Functional Capacity: A New Approach to Understanding Functional Differences and Real-world Behavioral Adaptation in Those with Mental Illness. *Annual Review of Clinical Psychology*, *6*, 139–154. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.121208.131339>
- Pena-Garijo, J., & Monfort-Escrig, C. (2021). The centrality of secure attachment within an interacting network of symptoms, cognition, and attachment dimensions in persons with schizophrenia-spectrum disorders: A preliminary study. *Journal of Psychiatric Research*, *135*, 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.01.002>
- Peng, L., Xu, L., & Ouyang, W. (2013). Role of Peripheral Inflammatory Markers in Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD): A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, *8*(11), e79624. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079624>
- Ponsoni, A., Branco, L. D., Cotrena, C., Shansis, F. M., & Fonseca, R. P. (2023). A longitudinal study of cognition, functional outcome and quality of life in bipolar disorder and major depression. *Applied Neuropsychology: Adult*, *30*(6), 757–763. <https://doi.org/10.1080/23279095.2021.1979551>
- Popper, K. R. (1959). *The logic of scientific discovery* (Basic Books).
- Quillian, M. R. (1967). Word concepts: A theory and simulation of some basic semantic capabilities. *Behavioral Science*, *12*(5), 410–430. <https://doi.org/10.1002/bs.3830120511>
- Rahmani, N., Hatch, J., Dimick, M., Naiberg, M. R., Fiksenbaum, L., Andreatza, A. C., Bowie, C. R., Dickstein, D. P., & Goldstein, B. I. (2021). Lower pro- to anti-inflammatory ratios associated with reduced neurocognitive flexibility in symptomatic adolescents with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *292*, 430–438. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.05.062>
- Ramesh, G., MacLean, A. G., & Philipp, M. T. (2013). Cytokines and chemokines at the crossroads of neuroinflammation, neurodegeneration, and neuropathic pain. *Mediators of Inflammation*, *2013*, 480739. <https://doi.org/10.1155/2013/480739>
- Rapuc, S., Pierrat, V., Marchand-Martin, L., Benhammou, V., Kaminski, M., Ancel, P. -Y., & Twilhaar, E. S. (2023). The interrelatedness of cognitive abilities in very preterm and full-term born children at 5.5 years of age: A psychometric network analysis approach. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *jc.13816*. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13816>

- Rhodes, R. E., & Smith, N. E. I. (2006). Personality correlates of physical activity: A review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, *40*(12), 958–965. <https://doi.org/10.1136/bjism.2006.028860>
- Roberts, B. W., Walton, K. E., & Viechtbauer, W. (2006). Patterns of mean-level change in personality traits across the life course: A meta-analysis of longitudinal studies. *Psychological Bulletin*, *132*(1), 1–25. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.132.1.1>
- Robinaugh, D. J., Hoekstra, R. H. A., Toner, E. R., & Borsboom, D. (2020). The Network Approach to Psychopathology: A Review of the Literature 2008–2018 and an Agenda for Future Research. *Psychological Medicine*, *50*(3), 353–366. <https://doi.org/10.1017/S0033291719003404>
- Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N., & Moore, P. B. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *93*(1–3), 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.02.016>
- Rock, P. L., Roiser, J. P., Riedel, W. J., & Blackwell, A. D. (2014). Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, *44*(10), 2029–2040. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002535>
- Rodebaugh, T. L., Tonge, N. A., Piccirillo, M. L., Fried, E., Horenstein, A., Morrison, A. S., Goldin, P., Gross, J. J., Lim, M. H., Fernandez, K. C., Blanco, C., Schneier, F. R., Bogdan, R., Thompson, R. J., & Heimberg, R. G. (2018). Does centrality in a cross-sectional network suggest intervention targets for social anxiety disorder? *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *86*(10), 831–844. <https://doi.org/10.1037/ccp0000336>
- Rodríguez-Sánchez, J. M., Crespo-Facorro, B., González-Blanch, C., Pérez-Iglesias, R., Vázquez-Barquero, J. L., & PAFIP Group Study. (2007). Cognitive dysfunction in first-episode psychosis: The processing speed hypothesis. *British Journal of Psychiatry*, *191*(S51), s107–s110. <https://doi.org/10.1192/bjp.191.51.s107>
- Rosenblat, J. D., Brietzke, E., Mansur, R. B., Maruschak, N. A., Lee, Y., & McIntyre, R. S. (2015). Inflammation as a neurobiological substrate of cognitive impairment in bipolar disorder: Evidence, pathophysiology and treatment implications. *Journal of Affective Disorders*, *188*, 149–159. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.058>
- Rosenblat, J. D., & McIntyre, R. S. (2016). Bipolar Disorder and Inflammation. *Psychiatric Clinics of North America*, *39*(1), 125–137. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.09.006>
- Sánchez-Torres, A. M., Peralta, V., Gil-Berrozpe, G. J., Mezquida, G., Ribeiro, M., Molina-García, M., Amoretti, S., Lobo, A., González-Pinto, A., Merchán-Naranjo, J., Corripio, I., Vieta, E., De La Serna, E., Bergé, D., Bernardo, M., Cuesta, M. J., Cabrera, B., Pons, M., Abregú-Crespo, R., ... Balanzá-Martínez, V. (2022). The network structure of cognitive deficits in first episode psychosis patients. *Schizophrenia Research*, *244*, 46–54. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.05.005>
- Sandi, C. (2013). Stress and cognition. *WIREs Cognitive Science*, *4*(3), 245–261. <https://doi.org/10.1002/wcs.1222>
- Santabàrbara, J., Lopez-Anton, R., De La Cámara, C., Lobo, E., Gracia-García, P., Villagrasa, B., Bueno-Notivol, J., Marcos, G., & Lobo, A. (2019). Clinically significant anxiety as a risk factor for dementia in the elderly community. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *139*(1), 6–14. <https://doi.org/10.1111/acps.12966>
- Saragih, I. D., Tonapa, S. I., Saragih, I. S., & Lee, B.-O. (2022). Effects of cognitive stimulation therapy for people with dementia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *International Journal of Nursing Studies*, *128*, 104181. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2022.104181>
- Sartori, A. C., Vance, D. E., Slater, L. Z., & Crowe, M. (2012). The Impact of Inflammation on Cognitive Function in Older Adults: Implications for Health Care Practice and Research. *The Journal of Neuroscience Nursing*, *44*(4), 206–217.

- <https://doi.org/10.1097/JNN.0b013e3182527690>
- Saulsman, L. M., & Page, A. C. (2004). The five-factor model and personality disorder empirical literature: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review, 23*(8), 1055–1085. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2002.09.001>
- Sayana, P., Colpo, G. D., Simões, L. R., Giridharan, V. V., Teixeira, A. L., Quevedo, J., & Barichello, T. (2017). A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research, 92*, 160–182. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.018>
- Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R., & Dickinson, D. (2013). The global cognitive impairment in schizophrenia: Consistent over decades and around the world. *Schizophrenia Research, 150*(1), 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.009>
- Scheffer, M., Bascompte, J., Brock, W. A., Brovkin, V., Carpenter, S. R., Dakos, V., Held, H., van Nes, E. H., Rietkerk, M., & Sugihara, G. (2009). Early-warning signals for critical transitions. *Nature, 461*(7260), 53–59. <https://doi.org/10.1038/nature08227>
- Scherr, P. A., Albert, M. S., Funkenstein, H. H., Cook, N. R., Hennekens, C. H., Branch, L. G., White, L. R., Taylor, J. O., & Evans, D. A. (1988). Correlates of cognitive function in an elderly community population. *American Journal of Epidemiology, 128*(5), 1084–1101. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115051>
- Schmalz, X., Biurrun Manresa, J., & Zhang, L. (2023). What is a Bayes factor? *Psychological Methods, 28*(3), 705–718. <https://doi.org/10.1037/met0000421>
- Schmidt-Morgenroth, I., Michaud, P., Gasparini, F., & Avrameas, A. (2023). Central and Peripheral Inflammation in Mild Cognitive Impairment in the Context of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences, 24*(13), 10523. <https://doi.org/10.3390/ijms241310523>
- Schram, M. T., Euser, S. M., De Craen, A. J. M., Witteman, J. C., Frerking, M., Hofman, A., Jolles, J., Breteler, M. M. B., & Westendorp, R. G. J. (2007). Systemic Markers of Inflammation and Cognitive Decline in Old Age: INFLAMMATION AND COGNITIVE DECLINE. *Journal of the American Geriatrics Society, 55*(5), 708–716. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01159.x>
- Semkovska, M., Quinlivan, L., O'Grady, T., Johnson, R., Collins, A., O'Connor, J., Knittle, H., Ahern, E., & Gload, T. (2019). Cognitive function following a major depressive episode: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry, 6*(10), 851–861. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(19\)30291-3](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(19)30291-3)
- Serrano-Pozo, A., Das, S., & Hyman, B. T. (2021). APOE and Alzheimer's Disease: Advances in Genetics, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches. *The Lancet. Neurology, 20*(1), 68–80. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30412-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30412-9)
- Sheffield, J. M., Karcher, N. R., & Barch, D. M. (2018). Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychology Review, 28*(4), 509–533. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9388-2>
- Simon, S. S., Lee, S., & Stern, Y. (2020). Personality-Cognition Associations across the Adult Lifespan and Potential Moderators: Results from Two Cohorts. *Journal of Personality, 88*(5), 1025–1039. <https://doi.org/10.1111/jopy.12548>
- Slavich, G. M., & Irwin, M. R. (2014). From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression. *Psychological Bulletin, 140*(3), 774–815. <https://doi.org/10.1037/a0035302>
- Smith, R. S. (1991). The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses, 35*(4), 298–306. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(91\)90272-z](https://doi.org/10.1016/0306-9877(91)90272-z)
- Snyder, H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review. *Psychological Bulletin, 139*(1), 81–132. <https://doi.org/10.1037/a0028727>
- Solé, B., Jiménez, E., Torrent, C., Reinares, M., Bonnin, C. D. M., Torres, I., Varo, C., Grande, I., Valls, E., Salagre, E., Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Carvalho, A. F., &

- Vieta, E. (2017). Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(8), 670–680. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx032>
- Soubelet, A., & Salthouse, T. A. (2011). Personality–Cognition Relations Across Adulthood. *Developmental Psychology*, 47(2), 303–310. <https://doi.org/10.1037/a0021816>
- Stern, Y. (2003). The Concept of Cognitive Reserve: A Catalyst for Research. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 589–593. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.589.14571>
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer’s disease. *Lancet Neurology*, 11(11), 1006–1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
- Stites, S. D., Harkins, K., Rubright, J. D., & Karlawish, J. (2018). Relationships between Cognitive Complaints and Quality of Life in Older Adults with Mild Cognitive Impairment, Mild Alzheimer’s Disease Dementia, and Normal Cognition. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 32(4), 276–283. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000262>
- Stringer, D., Marshall, D., Pester, B., Baker, A., Langenecker, S. A., Angers, K., Frazier, N., Archer, C., Kamali, M., McInnis, M., & Ryan, K. A. (2014). Openness predicts cognitive functioning in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 168, 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.038>
- Su, C., Zhao, K., Xia, H., & Xu, Y. (2019). Peripheral inflammatory biomarkers in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *Psychogeriatrics*, 19(4), 300–309. <https://doi.org/10.1111/psyg.12403>
- Teissier, T., Boulanger, E., & Cox, L. S. (2022). Interconnections between Inflammageing and Immunosenescence during Ageing. *Cells*, 11(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/cells11030359>
- Terracciano, A., Iacono, D., O’Brien, R. J., Troncoso, J. C., An, Y., Sutin, A. R., Ferrucci, L., Zonderman, A. B., & Resnick, S. M. (2013). Personality and resilience to Alzheimer’s disease neuropathology: A prospective autopsy study. *Neurobiology of Aging*, 34(4), 1045–1050. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.08.008>
- Terracciano, A., Löckenhoff, C. E., Crum, R. M., Bienvenu, O. J., & Costa, P. T. (2008). Five-Factor Model personality profiles of drug users. *BMC Psychiatry*, 8(1), 22. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-8-22>
- Terracciano, A., Stephan, Y., Luchetti, M., Albanese, E., & Sutin, A. R. (2017). Personality traits and risk of cognitive impairment and dementia. *Journal of Psychiatric Research*, 89, 22–27. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.01.011>
- Terracciano, A., Sutin, A. R., An, Y., O’Brien, R. J., Ferrucci, L., Zonderman, A. B., & Resnick, S. M. (2014). Personality and risk of Alzheimer’s disease: New data and meta-analysis. *Alzheimer’s & Dementia*, 10(2), 179–186. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.03.002>
- Teunissen, C. E., van Boxtel, M. P. J., Bosma, H., Bosmans, E., Delanghe, J., De Bruijn, C., Wauters, A., Maes, M., Jolles, J., Steinbusch, H. W. M., & de Vente, J. (2003). Inflammation markers in relation to cognition in a healthy aging population. *Journal of Neuroimmunology*, 134(1–2), 142–150. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(02\)00398-3](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(02)00398-3)
- The Whoqol Group. (1998). The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Development and general psychometric properties. *Social Science & Medicine*, 46(12), 1569–1585. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(98\)00009-4](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(98)00009-4)
- Tibshirani, R. (1996). Regression Shrinkage and Selection Via the Lasso. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 58(1), 267–288. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1996.tb02080.x>
- Todd, M. A. (2017). Inflammation and Cognition in Older Adults: Evidence from Taiwan.

- Biodemography and Social Biology*, 63(4), 309–323. <https://doi.org/10.1080/19485565.2017.1403305>
- Tolman, A. W., & Kurtz, M. M. (2012). Neurocognitive Predictors of Objective and Subjective Quality of Life in Individuals With Schizophrenia: A Meta-Analytic Investigation. *Schizophrenia Bulletin*, 38(2), 304–315. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq077>
- Torres, I. J., Boudreau, V. G., & Yatham, L. N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: A meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(s434), 17–26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x>
- Tosi, G., Borsani, C., Castiglioni, S., Daini, R., Franceschi, M., & Romano, D. (2020). Complexity in neuropsychological assessments of cognitive impairment: A network analysis approach. *Cortex*, 124, 85–96. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.11.004>
- Trollor, J. N., Smith, E., Agars, E., Kuan, S. A., Baune, B. T., Campbell, L., Samaras, K., Crawford, J., Lux, O., Kochan, N. A., Brodaty, H., & Sachdev, P. (2012). The association between systemic inflammation and cognitive performance in the elderly: The Sydney Memory and Ageing Study. *Age*, 34(5), 1295–1308. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9301-x>
- van de Schoot, R., Depaoli, S., King, R., Kramer, B., Märtens, K., Tadesse, M. G., Vannucci, M., Gelman, A., Veen, D., Willemsen, J., & Yau, C. (2021). Bayesian statistics and modelling. *Nature Reviews Methods Primers*, 1(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s43586-020-00001-2>
- Van Den Heuvel, N., Smits, C. H. M., Deeg, D. J. H., & Beekman, A. T. F. (1996). Personality: A moderator of the relation between cognitive functioning and depression in adults aged 55–85? *Journal of Affective Disorders*, 41(3), 229–240. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(96\)00088-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(96)00088-2)
- van der Maas, H., Dolan, C., Grasman, R., Wicherts, J., Huizenga, H. m., & Raijmakers, M. (2006). A dynamical model of general intelligence: The positive manifold of intelligence by mutualism. *Psychological Review*, 113, 842–861. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.113.4.842>
- Van Der Maas, H. L. J., Kan, K.-J., Marsman, M., & Stevenson, C. E. (2017). Network Models for Cognitive Development and Intelligence. *Journal of Intelligence*, 5(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/jintelligence5020016>
- Van Zyl, C. J. J. (2018). Frequentist and Bayesian inference: A conceptual primer. *New Ideas in Psychology*, 51, 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.newideapsych.2018.06.004>
- Weaver, J. D., Huang, M.-H., Albert, M., Harris, T., Rowe, J. W., & Seeman, T. E. (2002). Interleukin-6 and risk of cognitive decline: MacArthur Studies of Successful Aging. *Neurology*, 59(3), 371–378. <https://doi.org/10.1212/WNL.59.3.371>
- Weintraub, S., Wicklund, A. H., & Salmon, D. P. (2012). The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(4), a006171–a006171. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006171>
- WHO. *International Classification of Functioning, Disability and Health*. (2001). <http://www.who.int/classifications/icf/en/> last access 10. 08. 2015. 2001.
- Williams, D. R. (2021). Bayesian Estimation for Gaussian Graphical Models: Structure Learning, Predictability, and Network Comparisons. *Multivariate Behavioral Research*, 56(2), 336–352. <https://doi.org/10.1080/00273171.2021.1894412>
- Williams, D. R., Briganti, G., Linkowski, P., & Mulder, J. (2021). *On Accepting the Null Hypothesis of Conditional Independence in Partial Correlation Networks: A Bayesian Analysis* [Preprint]. PsyArXiv. <https://doi.org/10.31234/osf.io/7uhx8>
- Williams, D. R., Rhemtulla, M., Wysocki, A. C., & Rast, P. (2019). On Nonregularized Estimation of Psychological Networks. *Multivariate Behavioral Research*, 54(5), 719–750. <https://doi.org/10.1080/00273171.2019.1575716>
- Williams, K., & Kemper, S. (2010). Exploring Interventions to Reduce Cognitive Decline in

- Aging. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 48(5), 42–51. <https://doi.org/10.3928/02793695-20100331-03>
- Wilson, R. S., Begeny, C. T., Boyle, P. A., Schneider, J. A., & Bennett, D. A. (2011). Vulnerability to Stress, Anxiety, and Development of Dementia in Old Age. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(4), 327–334. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31820119da>
- Yaffe, K. (2007). Metabolic Syndrome and Cognitive Decline. *Current Alzheimer Research*, 4(2), 123–126. <https://doi.org/10.2174/156720507780362191>
- Yaffe, K., Lindquist, K., Penninx, B. W., Simonsick, E. M., Pahor, M., Kritchevsky, S., Launer, L., Kuller, L., Rubin, S., & Harris, T. (2003). Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology*, 61(1), 76–80. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000073620.42047.D7>
- Yorca Ruiz, Á., Murillo García, N., Herrero, R., Díaz-Pons, A., Ortiz, V., Ortiz-García de la Foz, V., Manuel, L., Cacho, F., Fanarraga, M., & Ayesa-Arriola, R. (2024). *Neuropsychology Processing Speed in First Episode of Psychosis and First-Degree Relatives: A Candidate Endophenotype of Spectrum Schizophrenia Disorders*.
- Zainal, N. H., & Newman, M. (2022a). Elevated Anxious and Depressed Mood Relates to Future Executive Dysfunction in Older Adults: A Longitudinal Network Analysis of Psychopathology and Cognitive Functioning. *Clinical Psychological Science*. <https://doi.org/10.1177/21677026221114076>
- Zainal, N. H., & Newman, M. G. (2022b). A cross-lagged prospective network analysis of depression and anxiety and cognitive functioning components in midlife community adult women. *Psychological Medicine*, 1–12. <https://doi.org/10.1017/S0033291722000848>
- Zuckerman, H., Pan, Z., Park, C., Brietzke, E., Musial, N., Shariq, A. S., Iacobucci, M., Yim, S. J., Lui, L. M. W., Rong, C., & McIntyre, R. S. (2018). Recognition and Treatment of Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2018.00655>