

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2007

N°115

THESE
pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
DES de Psychiatrie

par

Marion CHIRIO ESPITALIER
née le 11/04/1979 à Besançon (25)

Présentée et soutenue publiquement le 25 Septembre 2007

**STRATEGIES D'EXPLORATION DES TROUBLES
ATTENTIONNELS DANS LA SCHIZOPHRENIE :
DE NOUVELLES PISTES POUR LA CLINIQUE.**

Président : Monsieur le Professeur Jean-Marie VANELLE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Isabelle AMADO

Table des Matières

INTRODUCTION.....	4
I. ATTENTION ET SCHIZOPHRENIE : HISTORIQUE ET DEFINITIONS.....	6
A. LES TROUBLES ATTENTIONNELS DANS LA SCHIZOPHRENIE : HISTORIQUE.....	6
1. Kraepelin et la « démence précoce ».....	6
2. Bleuler et le groupe des schizophrénies.....	7
3. Henri Ey et « la déstructuration de la conscience ».....	8
B. HISTORIQUE DES MODELISATIONS THEORIQUES DE L'ATTENTION ET DEFINITIONS.....	9
1. William James (1890).....	9
2. Les théories de filtrage de l'information.....	9
3. Les théories des ressources attentionnelles.....	10
4. Contrôle attentionnel.....	11
5. Orientation attentionnelle.....	12
6. L'attention : une étape intermédiaire du traitement de l'information.....	13
a) Attention et mémoire de travail.....	13
b) Attention et fonctionnement exécutif.....	14
C. INTERET PORTE AUX TROUBLES ATTENTIONNELS DANS LA MALADIE SCHIZOPHRENIQUE.....	15
II. TROUBLES ATTENTIONNELS : PLACE DANS LA CLINIQUE SCHIZOPHENIQUE.....	17
A. DEFICITS ATTENTIONNELS DE LA MALADIE ET MOYENS D'ETUDE.....	17
1. Vigilance, éveil et alerte.....	17
2. Traitements perceptifs précoces : processus pré-attentifs.....	20
a) Processus pré-attentifs, neurophysiologie et potentiels moteurs.....	20
b) Evaluation de l'empan : le Span of Apprehension Test (SOA).....	21
c) Les paradigmes de masquage postérieur visuel : le Visual Backward Masking.....	22
d) Orientation attentionnelle et paradigme de Posner.....	22
3. Attention partagée (double tâche).....	24
4. Attention soutenue et vigilance.....	26
5. Attention sélective.....	27
6. Conflit attentionnel : le test de Stroop.....	28
B. TROUBLES ATTENTIONNELS ET LIENS AVEC LES SYMPTOMES CLINIQUES.....	29
1. Place de l'attention dans les classifications cliniques.....	29
2. Attention et syndrome positif.....	31
a) Corrélations entre syndrome positif et déficits attentionnels.....	31
b) Les modèles de « source monitoring » et l'attention.....	32
3. Attention et symptômes déficitaires.....	34
4. Attention et désorganisation psychique.....	35
III. SCHIZOPHRENIE ET ATTENTION : EXPLORATIONS ET RECHERCHES COGNITIVES....	38
A. INTEGRATION DES DONNEES NEUROBIOLOGIQUES ET DE NEUROIMAGERIE.....	38
1. Alerte et orientation visuelle : rôle de l'Hémisphère Droit.....	39
2. Attention soutenue, conflit attentionnel et hypofrontalité.....	41
B. ATTENTION ET MODELES INTEGRATIFS DE DYSFONCTIONNEMENT COGNITIF DE LA MALADIE.....	43
1. Principaux modèles intégratifs de dysfonctionnement cognitif.....	43
a) Trouble de la planification.....	43
b) Trouble du contrôle de l'action.....	44
c) Trouble de la représentation de l'action.....	44
2. Place de l'attention dans les modèles intégratifs.....	45
C. ATTENTION ET VULNERABILITE DANS LA SCHIZOPHRENIE.....	46
1. Mode de transmission de la schizophrénie.....	47
2. Le concept de vulnérabilité.....	48
3. Les modèles de vulnérabilité dans la schizophrénie.....	49
a) Modèle gènes-environnement classique de Meehl.....	49
b) Modèle de Zubin et Spring.....	49
c) Modèle de Nuechterlein et Dawson.....	50
d) Approche endophénotypique et dimensionnelle.....	50

4.	Les troubles attentionnels : des marqueurs de vulnérabilité.....	51
a)	Le déficit d'attention soutenue comme marqueur de vulnérabilité	51
b)	Attention sélective, potentiels évoqués auditifs et onde P50	52
c)	Posner et orientation visuo-spatiale : marqueurs de vulnérabilité	53
D.	EXEMPLES DE DEMARCHE DE RECHERCHE : ORIENTATION VISUO-SPATIALE ET SCHIZOPHRENIE.....	53
1.	Présentation de l'étude : « Processus de préparation à l'action chez des patients schizophrènes et leur fratrie comparés à des témoins sains : recherche d'un marqueur de vulnérabilité de la maladie »....	53
2.	Interaction entre les réseaux attentionnels : orientation, alerte et contrôle exécutif. Protocole « ANT-I».	57
IV.	VERS DE NOUVELLES PISTES THERAPEUTIQUES.....	64
A.	D'UNE DEMARCHE PSYCHO-SOCIALE AUX IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES	64
1.	Chronicité et déficits attentionnels.....	64
2.	Attention et intégration psychosociale	65
B.	EFFETS DES MEDICAMENTS ANTIPSYCHOTIQUES	66
1.	Attention et neuroleptiques classiques	66
2.	Attention et antipsychotiques atypiques	68
3.	Attention et autres psychotropes	70
a)	Les traitements anticholinergiques.....	70
b)	Les antidépresseurs	71
c)	Les thymorégulateurs.....	71
d)	Les benzodiazépines (BZD).....	71
e)	Les hypnotiques non benzodiazépiniques	72
f)	L'hydroxyzine.....	72
C.	LES THERAPIES DE REMEDIATION COGNITIVE.....	73
1.	Qu'est-ce qu'une Thérapie de Remédiation Cognitive ?	73
2.	Les différents programmes.....	75
a)	Integrated Psychosocial Therapy (IPT).....	75
b)	Rehacom®	76
c)	RECOS (programme de remédiation cognitive pour jeunes psychotiques).....	77
d)	Les Thérapies d'adaptation cognitive.....	78
D.	REMEDIATION COGNITIVE ET ATTENTION.....	79
1.	Modèles de remédiation attentionnelle	79
a)	Test d'écoute dichotique en remédiation cognitive.....	79
b)	L'Attention Process Training (APT).....	80
2.	Intégration de l'entraînement attentionnel dans les modules intégrés de TRC.....	81
3.	Techniques de façonnement attentionnel.	81
4.	Perspectives en remédiation attentionnelle.....	83
E.	EFFETS CLINIQUES ET PSYCHOSOCIAUX DES TRC.....	84
1.	Résultats attendus	84
2.	Etudes pré et post-TRC	84
a)	Sur les TRC au sens large	84
b)	Les techniques de training attentionnel	85
3.	Effets à long terme des TRC.....	86
4.	Indices prédicteurs.....	87
a)	Pour l'efficacité de la remédiation cognitive.....	87
b)	Pour une réhabilitation professionnelle	88
F.	ILLUSTRATION CLINIQUE	88
CONCLUSION.....		96
ANNEXES		99
1.	Annexe 1. Le modèle de mémoire de travail de Baddeley (1974).	99
2.	Annexe 2. Fonctions exécutives : Le test de Stroop.....	99
a)	Condition « neutre ».....	99
b)	Condition « interférence ».....	100
3.	Annexe 3. Le modèle attentionnel de Posner (1984).....	100
4.	Annexe 4 : « Processus de préparation à l'action chez des patients schizophrènes et leur fratrie comparés à des témoins sains : recherche d'un marqueur de vulnérabilité à la maladie. ».....	101
SERMENT MEDICAL.....		112
BIBLIOGRAPHIE.....		114

Introduction

La schizophrénie est la plus fréquente des psychoses chroniques. Il s'agit d'une maladie longue, chronique et invalidante, qui affecte environ 1% de la population, et apparaît tôt chez l'adolescent ou le jeune adulte. C'est une psychose complexe, caractérisée par des symptômes positifs (délire, hallucinations), des symptômes négatifs (retrait social et affectif) et des éléments de désorganisation. Sur le plan symptomatique, les symptômes de premier rang répertoriés par Kurt Schneider permettent de distinguer l'expérience spécifique vécue par les schizophrènes d'autres expériences vécues anormales. Ce sont : « ... *publication de la pensée, audition de voix sous forme de propos et de réplique, audition de voix qui accompagnent de remarques les agissements du malade, expériences corporelles d'influence, vol de la pensée et autres influences de la pensée, diffusion de la pensée, perception délirante, ainsi que ce qui est fait et influencé par d'autres dans le domaine des sentiments, des tendances (pulsions) et de la volonté* »¹⁷⁸. Ces expériences anormales s'accompagnent, en outre, d'altérations cognitives inhérentes à la maladie, qui sont également décrites depuis les premières descriptions cliniques de Kraepelin et Bleuler au début du vingtième siècle^{107,21}.

Les troubles cognitifs précèdent l'apparition des symptômes et sont responsables de difficultés dans le fonctionnement social des patients ; elles suscitent de ce fait un intérêt grandissant depuis une quinzaine d'années. Ces déficits sont étendus à tout le champ des fonctions cognitives. Parmi les fonctions touchées, on peut relever en particulier les troubles de la mémoire, des fonctions exécutives, et les troubles de l'attention. Les difficultés attentionnelles sont un enjeu majeur pour le fonctionnement cognitif, car l'attention est un facteur essentiel de l'adaptation de l'homme à son environnement. Elle ne relève pas d'un mécanisme unique, mais elle comprend plusieurs sous-systèmes : on peut rester en éveil, détecter ou attendre un stimulus de différentes façons.

Les troubles attentionnels de la schizophrénie sont étudiés d'une part dans un cadre clinique, et d'autre part dans le champ de la psychologie cognitive expérimentale. Il s'agit dans le cadre clinique d'identifier ces troubles de façon précise, de comprendre leur lien avec la symptomatologie et leurs conséquences dans la vie quotidienne, de repérer l'évolution dans le temps de ces difficultés avec l'évolution de la maladie ; dans le domaine neuropsychologique on essaie de formuler des hypothèses de fonctionnement des systèmes attentionnels et

d'étiopathogénie de la maladie. Les recherches se multiplient également dans le domaine thérapeutique, pour évaluer l'efficacité des médications sur ces troubles, et plus récemment pour développer des programmes visant à remédier aux difficultés cognitives.

I. Attention et schizophrénie : historique et définitions.

On peut définir l'attention comme l'ensemble des opérations mentales qui existent depuis l'arrivée d'un stimulus jusqu'à l'acte moteur éventuel en réponse à ce stimulus. Le terme de stimulus fait ici référence à un objet, une localisation survenant à un moment dans le temps, et susceptible d'être perçu par un sujet.

Ce concept intéresse plusieurs registres : un registre sensoriel pour l'attention visuo-spatiale ou auditive, mais également un registre moteur ou cognitif.

Les troubles de l'attention ont d'abord été observés cliniquement, puis mis en évidence de manière expérimentale chez les patients schizophrènes, et ceci dès les premières descriptions cliniques de la maladie. Ces troubles constituent une plainte fonctionnelle importante chez les patients. Après un rappel historique des observations cliniques des troubles attentionnels dans la maladie, nous nous intéresserons aux nombreuses hypothèses théoriques qui se sont succédées dans le champ des sciences cognitives depuis la fin du 19^{ème} siècle pour modéliser cette notion complexe.

A. Les troubles attentionnels dans la schizophrénie : historique.

1. Kraepelin et la « démence précoce ».

Dès le début du XIX^{ème} siècle, des psychiatres comme Morel, Kahlbaum ou Hecker (pour revue ¹³²) isolent une forme particulière de psychose apparaissant chez le sujet jeune, et dont l'évolution naturelle semble être l'aggravation progressive, allant parfois jusqu'à atteindre un état d'allure démentielle.

Emil Kraepelin propose, dans la sixième édition de son Traité, de regrouper ces cas sous l'entité « démence précoce », qui englobe tous les états pathologiques caractérisés par l'atteinte profonde de la vie affective et de la volonté et une évolution progressive vers une désagrégation de la personnalité d'aspect déficitaire ¹⁰⁷.

La maladie schizophrénique est alors conceptualisée comme un désordre cognitif primaire évoluant de manière progressive jusqu'au déclin fonctionnel et intellectuel avec des troubles

de l'attention, de la motivation, des apprentissages, de la résolution de problèmes et un déficit du fonctionnement social.

Concernant les troubles de l'attention, Kraepelin évoque dans son ouvrage « Dementia Praecox and Paraphrenia » une « *attention tellement fixée d'une manière rigide et pour un long moment, que les patients restent au même point, suspendus au même objet, continuant la même pensée ...* »¹⁰⁷.

2. Bleuler et le groupe des schizophrénies

C'est en grande partie pour manifester sa divergence d'opinion avec Kraepelin concernant la conception de « démence précoce » qu'Eugen Bleuler la dénomme « groupe des schizophrénies »²¹. Il conteste le caractère inéluctable de l'évolution démentielle pour privilégier la dissociation de la personnalité, les troubles de l'association d'idées, de l'affectivité, des relations avec le monde extérieur ainsi que le caractère varié des formes.

Cependant, il existe de nombreux points sur lesquels Kraepelin et Bleuler sont en accord, en particulier concernant les troubles cognitifs de la pathologie.

Bleuler distingue deux types de symptômes : d'une part les « symptômes primaires », ou « fondamentaux », spécifiques de la maladie et provenant directement du processus morbide organique sous-jacent ; et d'autre part les « symptômes secondaires » appelés aussi « accessoires » qui sont non spécifiques et peuvent donc se rencontrer dans d'autres pathologies, et qui résulteraient « *de la réaction de l'esprit malade à certains processus internes et externes* ».

Parmi les symptômes primaires, Bleuler met en avant le trouble des associations, qui serait le trouble fondamental de la pathologie schizophrénique. Ainsi, Bleuler considère les déficits cognitifs comme la cause principale des perturbations de la maladie. Il distingue aussi parmi les symptômes primaires une atteinte de la volonté, le plus souvent sous la forme d'une aboulie, et la démence schizophrénique qu'il différencie cependant d'un véritable état démentiel sur le plan neurologique : les patients schizophrènes conservent leurs capacités intellectuelles mais perdent progressivement la capacité de les utiliser.

Bleuler note également l'existence de troubles attentionnels chez les patients et postule que l'attention « active », définie comme « *la pulsion de suivre les processus extérieurs et intérieurs et de diriger l'orientation des sens et des pensées* », serait absente dans la schizophrénie. Des altérations de l'attention « passive » sont également notées : en effet les

patients enregistreraient de nombreuses informations, mais le processus de sélection – de filtre - que constitue l'attention serait déficient, si bien que « *le caractère tant préparatoire qu'inhibiteur de l'attention est perturbé de la même façon* ». Il est important de préciser que Bleuler classe les troubles attentionnels dans la catégorie des « symptômes primaires », donc provenant directement du processus morbide.

3. Henri Ey et « la déstructuration de la conscience »

Henri Ey, dans son article de l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale sur la schizophrénie en 1955, caractérise la maladie par une désagrégation, une discordance fondamentale qui a une tendance plus ou moins évolutive mais constante à enfermer l'activité psychique dans un monde hermétique et imaginaire (selon Garrabé ⁷³).

La conception des psychoses aiguës défendue par Henri Ey est essentielle pour le développement de sa théorie organo-dynamique. En s'appuyant sur les idées d'Hughlings Jackson ⁹⁷, il considère les processus psychotiques aigus comme des niveaux échelonnés de plus en plus profonds de déstructuration de la conscience. L'analyse psychopathologique et phénoménologique de chacun d'entre eux permet de pénétrer la structure de la conscience ou mieux, de l'Etre conscient. Les psychoses aiguës relèvent de l'ordre de la pathologie du champ de la conscience (structure synchronique de l'Etre conscient). Elles s'opposent aux autres maladies mentales chroniques qui constituent pour Ey l'ordre de la pathologie de la personnalité ou de la conscience de soi (structure diachronique de l'Etre conscient) ⁷³. Cette conception appelée *néojacksonisme* conduit à admettre, pour chaque maladie mentale, des signes négatifs, ou déficitaires, traduisant l'atteinte organique de la fonction cérébrale spécifique, et des signes positifs de libération de fonctions inférieures, plus archaïques, jusque-là contrôlées et inhibées par cette fonction cérébro-psychique qui leur était supérieure. Ey conclut que « *toute forme psychopathologique exige pour sa formation, à la fois et ensemble, un trouble organique primordial et une structure psychologique nécessaire qui en constitue la phénoménologie, la base existentielle* ».

Les symptômes négatifs, dont font partie les troubles cognitifs et attentionnels, tiennent une part importante dans l'œuvre de Henri Ey, puisqu'ils témoignent de cette « structure négative » qui est « l'effet direct primaire du processus organique ». Cette structure correspond non pas à un état, mais à un mouvement de déstructuration de la conscience pathognomonique de la maladie.

B. Historique des modélisations théoriques de l'attention et définitions.

L'attention est une notion cognitive complexe : elle a été modélisée de différentes manières depuis la fin du XIX^{ème} siècle, et c'est l'histoire de ces modèles théoriques successifs qui nous permet d'appréhender les notions actuelles concernant cette fonction cognitive, ainsi que ses troubles dans la maladie schizophrénique en particulier.

1. William James (1890)

William James dans son ouvrage « Les principes de psychologie »⁹⁸, définit en 1890 l'attention de la façon suivante : « *c'est prendre possession par l'esprit, sous une forme vive et claire, d'un objet ou courant de pensée parmi tous ceux qui paraissent se présenter simultanément. Focalisation, concentration de la conscience sont de son essence. Cela implique de se désengager de certains objets d'intérêt pour en traiter d'autres efficacement.* » Il ajoute que « *l'attention est un rassemblement de nos opérations mentales pour résister à la distraction* » et que « *cette capacité serait une inclinaison naturelle pour notre activité mentale* ». Pour distinguer les différentes formes d'attention, James établit non seulement une distinction selon le contenu mais surtout selon le mécanisme (passif/sans effort ou bien actif/volontaire). Selon lui, cet effort ne peut pas être maintenu plus de quelques secondes : ce que l'on appellera « l'attention soutenue » ne serait que la répétition d'efforts successifs pour maintenir l'objet d'attention à l'esprit.

William James présente donc l'attention comme la mobilisation d'une certaine quantité d'énergie psychique, portée vers un stimulus.

2. Les théories de filtrage de l'information

Plusieurs auteurs ont ensuite modélisé l'attention selon le modèle d'un filtre qui ne laisserait passer qu'une quantité limitée de stimuli en fonction de leur intérêt.

L'expérience initiale de Welford en 1952²⁰⁵, consistant à analyser la rapidité à répondre à un deuxième stimulus immédiatement après qu'un premier eut été présenté, met pour la première fois en lumière les capacités limitées du traitement de l'information : un délai incompressible est nécessaire après un premier stimulus pour en traiter un second. L'auteur explique ce

phénomène par la présence du « *bottleneck* » (ou goulot d'étranglement) : l'analyse du premier signal doit être complètement terminée avant que l'analyse du deuxième puisse débuter.

Selon Broadbent (1971)³⁰, la quantité totale d'informations qui se présente à un instant donné excède les capacités limitées du canal unique de traitement. Le filtrage de l'attention permet de ne laisser passer que les informations considérées, à un haut niveau d'intégration, comme pertinentes pour la situation actuelle. Pour Broadbent, le filtrage, conditionné par les attentes du sujet, s'effectue à un niveau très précoce du traitement, sur les données des caractéristiques physiques du stimulus.

Kahneman et Treisman¹⁰⁰ proposent de remplacer le filtre de Broadbent par un « atténuateur » ou « modérateur » attentionnel régulant le traitement des informations perceptives et modulant le fonctionnement cognitif. Il n'y aurait reconnaissance du stimulus que lorsque ce dernier parvient à activer une représentation interne (charge affective élevée, par exemple).

La notion d'atténuation rejoint le mécanisme de *rejet du distracteur*¹³⁹ : Neisser décrit l'échec de l'opération de comparaison entre un stimulus inattendu et la représentation de la cible - c'est-à-dire l'information que le sujet doit détecter et chercher dans l'environnement. Ce processus s'articule sur le modèle de reconnaissance des formes construit autour de l'opération de comparaison d'une image (indices pris sur le stimulus présent) avec une représentation permettant l'identification.

Ces différentes modélisations, qui décrivent les processus attentionnels comme des mécanismes de sélection d'un stimulus efficient ou non, que ce soit sous la forme d'un filtre ou d'un atténuateur, permettent de décrire ce qui se passe dans les situations où le sujet doit « sélectionner », « extraire » un stimulus utile dans l'environnement : elles correspondent aux modélisations employées dans les études d'attention sélective.

3. Les théories des ressources attentionnelles

C'est Kahneman⁹⁹ qui le premier a modélisé les « ressources attentionnelles » comme une notion purement énergétique.

Dans ce modèle, l'attention est considérée comme un réservoir de capacités (les ressources attentionnelles) qui seraient susceptibles d'être investies en plus ou moins grande quantité dans les diverses opérations mentales effectuées par le système de traitement. On parle

d' « allocation de ressources ». Cette quantité de ressources dépendrait de multiples variables individuelles, environnementales ou pharmacologiques.

Lorsque l'attention doit être partagée entre plusieurs stimuli, les ressources sont divisées entre les différents traitements. En revanche, l'attention focalisée concentre ces ressources sur un seul traitement, ce qui améliore le niveau de performance. Dans tous les cas, la quantité de ressources susceptibles d'être assignées au cours de l'effort attentionnel est limitée. Cette limitation a amené Kahneman à proposer un modèle de sélection attentionnelle avec un mécanisme de gestion (*allocation policy*) qui décide de l'assignation de l'effort à une activité plutôt qu'à une autre. La quantité de ressources disponibles à un moment donné dépend de plusieurs facteurs, tels que le degré d'éveil et de vigilance (*arousal*), qui contribue à mobiliser les ressources cognitives, ou encore le niveau d'anxiété.

4. Contrôle attentionnel

Il est classique de distinguer, en fonction de leur relation avec l'attention, deux types de processus : « contrôlés » et « automatiques ». Les processus « contrôlés » sont dépendants de l'attention, lents, opérant « en série », coûteux et généralement conscients ; les processus dits « automatiques » sont quant à eux indépendants de l'attention, parallèles, rapides, sans coût et habituellement non conscients. Les opérations dites « contrôlées » impliquent un coût cognitif. Elles sont mises en évidence expérimentalement par les épreuves de double tâche, impliquant une division de l'attention, ou encore dans des tests de conflit attentionnel tels que le test de Stroop, où il s'agit d'inhiber une réponse automatique au profit d'une réponse contrôlée et coûteuse en attention ¹⁰⁶.

La modélisation neuropsychologique classique est le modèle de traitement ascendant « top-down » et de traitement descendant « bottom-up ». Le traitement « top-down » correspond, lorsqu'un sujet décide de porter son attention, à l'influence de structures hétéromodales associatives (cortex préfrontal, pariétal, aires limbiques) sur les aires unimodales sensorielles (visuelles, auditives, somesthésiques) dans le but de faciliter la perception et l'utilisation d'un stimulus. Le traitement « top-down » est coûteux et commence avec l'anticipation ou l'interprétation du stimulus qui peut être présenté. Cette conception est illustrée en imagerie fonctionnelle dans l'étude de Kastner ¹⁰². Dans cette étude, un stimulus visuel active le cortex visuel associatif (V4) ; lorsque l'attention y est portée, l'activation de V4 est plus importante, et si l'attention est maintenue dans l'attente de la réapparition du stimulus, l'aire visuelle V4

reste activée. L'attention peut donc moduler l'activité neuronale, dans le but de singulariser une région cérébrale afin d'anticiper efficacement l'apparition d'un stimulus.

Ce modèle de « top-down » permet d'expliquer le fait que, plus généralement, l'on suive de manière plus efficace les stimuli familiers que les stimuli totalement nouveaux. Ainsi, les perturbations attentionnelles peuvent provenir tout autant de déficits aux différents niveaux de traitement que de l'incapacité à diriger les fonctions attentionnelles pour identifier efficacement l'information dans l'environnement. En d'autres termes, le contrôle exécutif est capital dans son contrôle des fonctions attentionnelles.

Des modèles attentionnels plus récents ont ajouté à cette notion de traitement « top down » le traitement de bas en haut « bottom up », qui est stimulus dépendant⁵⁷. Selon ce modèle, le système attentionnel est recruté en fonction des caractéristiques sensorielles et informationnelles du stimulus en dehors de la volonté du sujet : il est de type automatique et non coûteux. Ce modèle met en lumière les interactions entre perception et attention.

Cependant, les phénomènes « top-down » et « bottom-up » ne s'excluent pas et dans la plupart des cas interagissent pour optimiser les performances attentionnelles.

5. Orientation attentionnelle

Cette théorie s'intéresse essentiellement à la manière dont un sujet oriente son attention dans l'espace. C'est un des mécanismes automatiques centraux du traitement de l'information.

Dans ce domaine, le modèle attentionnel de Posner, très utilisé en psychologie cognitive, est fondamental¹⁵⁸.

Posner¹⁶⁰ a tenté de décomposer l'orientation attentionnelle visuo-spatiale en plusieurs étapes. Ses observations sur l'homme et sur l'animal l'ont amené à définir l'orientation visuelle comme une séquence de trois opérations mentales élémentaires qui comprend :

- Le désengagement du foyer attentionnel initial ;
- Le déplacement de l'attention vers la région indiquée ;
- Et enfin l'engagement de l'attention sur la cible par une sorte d'amplification de celle-ci.

Une notion importante concernant l'orientation attentionnelle est la « covert attention ». L'orientation visuelle, lors de l'attente d'un stimulus, peut s'effectuer de deux façons : en portant le regard vers le stimulus (attention ouverte ou « overt attention ») ou sans mobilisation du regard (attention couverte ou « covert attention »). L'utilisation expérimentale

d'indices attentionnels spatiaux (*cuing*) a permis de préciser le concept de « covert attention »¹⁵⁸. Cette situation correspond à une dissociation entre la fixation attentionnelle (environnement du sujet où l'on porte son attention) et la fixation oculaire (élément du champ visuel où l'on fixe le regard). Il est facile en effet de séparer ces deux phénomènes : c'est l'exemple du maître d'école qui, tout en fixant du regard le fond de la classe, porte son attention vers un autre lieu (un élève qui s'agite, par exemple). Cependant cette « covert attention » est difficile à mettre en évidence du fait de notre tendance naturelle et immédiate à déplacer notre regard vers le point d'attention.

Nous avons passé en revue les différentes modélisations théoriques qui s'attachent aux mécanismes attentionnels : l'attention représente donc l'ensemble des événements qui se produisent entre la perception d'un stimulus et la réponse à ce stimulus, que ce soit sous la forme d'une mobilisation d'énergie psychique ou d'un filtrage des perceptions. Nous avons vu que ces phénomènes étaient étroitement liés à d'autres fonctions cognitives plus complexes : l'attention représente un maillon dans le traitement de l'information.

6. L'attention : une étape intermédiaire du traitement de l'information

a) Attention et mémoire de travail

Les premières théories de l'attention avaient tendance à sous-estimer la flexibilité des mécanismes et des processus mentaux mis en jeu entre l'attention et la mémoire. Ces derniers sont cependant en constante interaction : les mécanismes de contrôle cognitif entretiennent avec ce qu'il est convenu d'appeler la mémoire de travail des relations privilégiées.

La mémoire de travail est impliquée dans le maintien temporaire et la manipulation d'informations pendant la réalisation d'une variété de tâches cognitives. Elle permet de retenir brièvement une information en vue soit d'une utilisation immédiate, soit d'un stockage en mémoire à long terme si nécessaire. Cette information peut être spatiale (par exemple, prise en compte de la localisation d'un obstacle lors d'une manœuvre en voiture) ou verbale (retenir un numéro de téléphone pour une utilisation immédiate).

La mémoire de travail est une composante du système de traitement de l'information qui nécessite le maintien de représentations ainsi que l'identification des processus sollicitant des

ressources attentionnelles. Le fonctionnement optimal de l'ensemble exige un partage de l'attention entre des informations de nature différente. Les processus attentionnels font partie de la mémoire de travail avec la nécessité de maintenir continuellement disponibles des représentations différentes.

Le modèle le plus utilisé de modélisation de la mémoire de travail est le modèle tripartite de Baddeley ¹³ (*pour illustration, voir le schéma en annexe 1*). La mémoire de travail est composée d'un Central Exécutif CE (l'administrateur central, chargé de coordonner les deux systèmes esclaves), d'une boucle phonologique et d'un registre visuo-spatial. La boucle phonologique est spécialisée dans le stockage temporaire d'informations verbales ; le registre visuo-spatial est le composant spécialisé dans le traitement et le maintien temporaire d'informations visuo-spatiales.

Le central exécutif, bien qu'ayant une capacité de stockage limitée, est considéré comme étant le centre principal des activités de la mémoire de travail : il comprend la coordination du traitement des données effectuée par les deux systèmes esclaves, ainsi que l'accès à la mémoire à long terme.

Trois stades sont nécessaires au bon fonctionnement de la mémoire de travail : l'encodage initial avec ou sans aide externe, l'intégration et la manipulation de l'information et le stockage en mémoire à long terme éventuel ou la réponse motrice immédiate. Ainsi, c'est donc l'attention soutenue qui préserve un niveau élevé d'activation cognitive des représentations pertinentes à la tâche.

b) Attention et fonctionnement exécutif.

Les fonctions exécutives englobent un certain nombre de capacités, incluant entre autres la capacité à planifier et à hiérarchiser les réponses, la capacité d'abstraction et de résolution de problèmes, et la flexibilité cognitive. Ces fonctions sont modélisées par Baddeley ¹³ sous la forme du Central Exécutif (CE) ayant des fonctions de centralisation et d'organisation des différentes fonctions cognitives.

Baddeley fractionne dans son modèle ce Central Exécutif : ce dernier a un rôle de contrôle et de répartition des différentes fonctions mnésiques et attentionnelles ainsi que de flexibilité mentale.

Le CE peut donc participer à la distribution des ressources attentionnelles (allocation de ressources) lors de l'exécution simultanée de deux tâches en attention partagée. Le CE permet également d'effectuer une autre tâche attentionnelle au cours d'un même exercice (flexibilité

attentionnelle), de sélectionner un stimulus et d'en inhiber un autre (sélection de l'information) ⁴⁷.

C. Intérêt porté aux troubles attentionnels dans la maladie schizophrénique.

Si la recherche en sciences cognitives a permis une meilleure compréhension des mécanismes attentionnels et de leur articulation avec les autres fonctions cognitives, et malgré les observations cliniques empiriques des troubles de l'attention dans la schizophrénie, il a fallu attendre plusieurs décennies pour que la recherche clinique s'intéresse à ces troubles chez les patients schizophrènes.

Durant une grande première moitié du vingtième siècle, la plupart des études cognitives dans la schizophrénie se limitent en effet à l'étude des performances des patients à des tests de fonctionnement intellectuel. On a assisté à cette période à un relatif désintérêt des psychiatres pour les observations préliminaires des troubles cognitifs et attentionnels : l'introduction des neuroleptiques classiques a en effet contribué à focaliser l'intérêt sur les symptômes positifs.

Depuis quelques décennies, les traitements neuroleptiques ont permis d'agir sur les symptômes positifs ; les patients ont pu sortir de l'hôpital et bénéficier d'un suivi ambulatoire. Des hôpitaux de jour et des centres d'activités thérapeutiques se sont créés. Cependant, plusieurs auteurs ont noté la persistance de difficultés chez les patients schizophrènes pour suivre une conversation, regarder la télévision, ainsi que l'existence d'une grande distractibilité générée par l'effet de leurs propres pensées d'une part, mais également par les événements distracteurs de l'environnement. Depuis les années 1960, on commence à s'intéresser progressivement au retentissement de ces troubles attentionnels et perceptifs sur les relations sociales, et sur l'insertion des patients.

Mc Ghie et Chapman en 1969 ont été les premiers à conceptualiser précisément le déficit de l'attention que pourraient présenter les patients schizophrènes ; selon ces auteurs, les patients présentent « *une diminution dans les systèmes d'inhibition et une défaillance de l'attention sélective* » ¹²⁴.

Chapman et Chapman ⁴¹ observent quelques années plus tard les difficultés spécifiques des patients schizophrènes à focaliser leur attention vers les stimuli-cibles et à ignorer les distracteurs. Différentes hypothèses sont proposées : selon Neale ¹³⁸ il s'agit d'une lenteur du

traitement de l'information et d'une limitation dans la capacité à maintenir l'information stockée. Cette hypothèse de lenteur généralisée de traitement sera ensuite infirmée par l'équipe de Cash⁴⁰ : les patients schizophrènes utilisent de mauvaises stratégies de traitement, en traitant l'ensemble des caractéristiques du stimulus plutôt que de ne traiter que les éléments utiles pour la détection de la cible. D'autres auteurs ont proposé plutôt l'hypothèse d'un déficit du filtre attentionnel¹²⁴.

Afin de rendre l'exposé des troubles attentionnels dans la schizophrénie le plus clair et cohérent possible, nous nous proposons de lier chaque définition et moyen d'exploration d'un sous-système attentionnel aux études dans la schizophrénie et à leurs résultats.

II. Troubles attentionnels : place dans la clinique schizophrénique.

A. Déficits attentionnels de la maladie et moyens d'étude

Les différents sous-systèmes attentionnels sont ici présentés graduellement depuis les processus considérés comme les plus élémentaires, proches des mécanismes perceptifs, tels que les systèmes d'alerte ou de détection précoce d'un stimulus, jusqu'aux processus attentionnels plus complexes et mettant en jeu des fonctions cognitives plus intégrées comme la mémoire de travail ou les fonctions exécutives.

1. Vigilance, éveil et alerte

Plusieurs notions concernant les phénomènes d'éveil et d'alerte sont importantes, nous allons en aborder les grandes lignes.

L'alerte correspond à l'état général d'éveil du système nerveux central et renvoie à la disposition à traiter des informations et à répondre aux stimulations de l'environnement.

Les systèmes d'alerte sont étudiés par des paradigmes expérimentaux de Temps de Réaction (TR) simple mesurant le délai entre un stimulus et la réponse correspondante. Le déficit de performance à un test correspond à des TR allongés pour ce test.

On distingue deux systèmes : l'alerte tonique et l'alerte phasique.

Le modèle d'alerte tonique rejoint la notion d'éveil : la fluctuation du niveau d'éveil en cours de journée constitue la modification tonique de l'alerte, elle est lente, progressive, graduelle et généralisée. Le niveau d'alerte tonique peut être évalué dans des paradigmes où le sujet doit répondre à un stimulus visuel ou auditif, sans y avoir été préparé par un signal avertisseur : la mesure des TR simples donne alors un indice général reflétant la rapidité à répondre.

L'alerte phasique représente au contraire une modification soudaine et transitoire du niveau d'éveil suite à la présentation d'un signal avertisseur. Supposons, par exemple, qu'un sujet

marche tranquillement dans la rue et entend soudain quelqu'un crier « *Attention, la voiture !* » ; dans ce cas, le sujet va « amplifier » son niveau attentionnel car il sait qu'une voiture va possiblement surgir dans son champ de vision. C'est cette capacité d'amplification lorsqu'on attend la survenue d'un stimulus qui constitue l'alerte phasique. On la mesure par la présence d'un signal avertisseur qui précède l'arrivée de la cible : on parle de tâche de TR simple avec avertisseur. Le signal avertisseur donne l'occasion au sujet de prévoir le moment où le stimulus sera présenté et de se mettre dans un état optimal de réactivité : il s'agit d'un état « préparé » ¹⁹⁶. Cet état se manifeste dans une variété de situations durant lesquelles le sujet dispose d'une information préalable sur l'endroit, l'événement ou les moments associés à une cible à laquelle il faudra répondre. Si le sujet sait exactement quand le stimulus va arriver, il est capable de synchroniser sa réponse sur l'arrivée du stimulus et théoriquement, le TR sera nul ; cette situation est en fait impossible dans la réalité. Si, à l'inverse, le sujet ne dispose d'aucune information sur le moment d'apparition du stimulus, le TR sera nettement plus long¹⁰¹.

Quand la durée de l'intervalle qui sépare le signal avertisseur du stimulus (période préparatoire : PP) change de façon imprévisible d'essai en essai, le comportement des sujets montre deux tendances systématiques. En premier lieu, si certaines valeurs de PP sont plus fréquentes que d'autres, le sujet se prépare aux instants correspondants plus fréquemment qu'à d'autres instants ⁴. Par ailleurs, les sujets ont tendance à se préparer à un instant qui correspond à la durée de la PP présentée à l'essai précédent. Ceci conduit à des accroissements de TR quand la PP est soit plus courte soit plus longue que la précédente ¹⁶⁵.

Lansing ¹⁰⁹ montre que lorsque la période préparatoire excède 1000ms, le niveau d'alerte diminue considérablement : cet état de préparation ne peut donc être maintenu que sur un délai court.

Enfin, si le stimulus préparatoire se reproduit plusieurs fois de suite, le niveau d'alerte va baisser : c'est ce qu'on appelle le phénomène d'habituation.

L'une des épreuves cognitives permettant d'explorer l'alerte et les phénomènes de préparation à l'action est le *CRT (Choice Reaction Task)* : il s'agit d'une épreuve de temps de réaction de choix, qui sur un test de TR simple, introduit une notion de choix mobilisant les capacités attentionnelles du sujet avec une notion de discrimination.

Les phénomènes d'alerte sont altérés dans la schizophrénie. En 1940, les premiers travaux de Rodnick et Shakow ¹⁷³ portaient sur les réactions motrices des patients schizophrènes, et

utilisaient un paradigme de TR simples : ils s'intéressaient à l'impact sur les TR de la Période Préparatoire (PP).

De manière générale, il existe une lenteur globale des patients schizophrènes comparés aux contrôles, quelles que soient les PP ¹⁵⁷, et ceci du fait d'une baisse du niveau d'alerte tonique : les TR sont toujours allongés dans la schizophrénie quelles que soient les PP.

De plus, alors que les sujets contrôles raccourcissent leur TR pour une PP entre 200 et 500ms (état de facilitation maximal chez les sujets sains) ¹⁵⁷, les patients schizophrènes ne bénéficient pas de cet état de facilitation. Par ailleurs, une PP longue (supérieure à 500ms) affecte particulièrement les TR des patients, du fait d'une difficulté à maintenir leur état d'alerte phasique ¹⁴³. Cette baisse du niveau d'alerte serait due à un défaut de ressources attentionnelles : les patients mettent en jeu des ressources attentionnelles pour des mécanismes de routine qui sont peu coûteux en ressources chez des sujets sains. Cette théorie de défaut de ressources attentionnelles est proposée par Zahn en 1966 ²¹⁷.

Il est par ailleurs noté que les patients schizophrènes parviennent difficilement à développer une habitude aux signaux répétés et continuent à réagir comme s'ils étaient nouveaux. Par ailleurs, et contrairement aux sujets sains, le fait d'informer le patient ou de le prévenir par un signal « conditionnant » qu'il doit être en état d'alerte ne réduit pas l'intensité de la réaction²⁵. En effet, chez les sujets sains, un signal qui précède un stimulus d'alerte déjà expérimenté élimine partiellement ou complètement la réaction d'orientation au fur et à mesure que l'exposition au stimulus se répète : ce phénomène est appelé *prepulse inhibition*, et il est nettement réduit chez les sujets schizophrènes, voire parfois complètement absent, et ce même chez les patients en premier épisode et jamais traités ¹¹⁸. Pour cette raison, les patients atteints de schizophrénie pourraient être en état d'alerte permanent, comme si le monde extérieur constituait une menace continue. Ce phénomène pourrait être impliqué dans les hallucinations et le délire. C'est l'une des justifications théoriques qui expliquent pourquoi il est recommandé de réduire les stimulations auxquelles peut être soumis un patient présentant une décompensation schizophrénique. Ce déficit a également été décrit chez des apparentés de premier degré de patients schizophrènes, et chez les sujets présentant une personnalité schizotypique ³⁴.

2. Traitements perceptifs précoces : processus pré-attentifs

Il existe plusieurs paradigmes expérimentaux permettant d'étudier le traitement précoce de l'information perceptive. On peut évaluer l'empan attentionnel aussi appelée capacité d'appréhension. De même on peut étudier les processus pré-attentifs qui surviennent avant que l'attention ne soit focalisée sur un stimulus défini.

a) Processus pré-attentifs, neurophysiologie et potentiels moteurs

Braff et Light en 2004 ²⁴ s'intéressent aux processus dits « pré-attentifs » dans la schizophrénie. Le terme de « pré-attentif » recouvre des phénomènes qui ont lieu avant que le sujet n'ait conscience d'être attentif, de porter attention à un stimulus. Il s'agit principalement de tests basés sur des mesures électrophysiologiques : une électrode mesure un potentiel, signal qui est dépendant de la condition neurophysiologique du sujet dans la situation de test qui lui est imposée. On parle de mesure d'un ERP (Event Related Potential) qui permet de quantifier avec précision les processus neuronaux associés à des événements sensoriels.

La *Mismatch Negativity* (MMN) est une mesure d'ERP pour des stimuli auditifs, lorsqu'un stimulus déviant interrompt une suite de stimuli identiques. On montre dans cette situation expérimentale un potentiel électrique qui débute à 50ms, avec un pic à 100-150ms. Physiologiquement, la MMN est la première réponse cérébrale mesurable qui différencie un stimulus habituel et inhabituel. La MMN est réduite en intensité chez les schizophrènes, et de manière spécifique puisque ce n'est pas le cas dans les autres troubles psychiatriques. Ce déficit n'est pas amélioré par l'Haloperidol, ni par la Risperidone ou la Clozapine. Les apparentés de 1^{er} degré ont aussi une MMN réduite (pour revue ¹³⁰).

L'onde P50 est la réponse cérébrale à un stimulus auditif bref. Chez le sujet sain, on note une diminution d'amplitude d'au moins 80% de la deuxième onde P50 quand deux stimuli sont présentés avec un espacement de 500ms, du fait de mécanismes mentaux inhibiteurs appelés filtre sensoriel (*Sensory-Gating*). Les études initiales de Freedman ⁷¹ mettent en évidence un déficit de suppression de la deuxième onde P50 chez les patients schizophrènes, qui présenteraient un déficit de sensori-gating. Ce déficit n'est pas spécifique de la maladie schizophrénique, puisqu'il est également montré dans la manie aiguë ³. Les sujets apparentés de premier degré présentent aussi un déficit de sensori-gating ⁴³.

Enfin, on note que le réflexe de sursaut décrit précédemment (*Prepulse Inhibition PPI*) est l'équivalent mécanique de l'onde P50 : un pré-stimulus présenté à intervalle bref (50 à 150ms) avant le stimulus-cible entraîne normalement une disparition ou une diminution d'intensité de la réponse motrice (sursaut chez rat, enregistrement électro-myographique chez l'homme). L'équipe de Braff en 1978 a montré chez les patients schizophrènes un déficit d'inhibition du réflexe de sursaut, en lien avec le défaut d'habituation en cas de répétition d'un stimulus ²³. Ce déficit est également réduit chez les apparentés de patients, et chez des sujets présentant une personnalité schizotypique ³⁴.

b) Evaluation de l'empan : le Span of Apprehension Test (SOA)

Le *Span Of Apprehension Test* (SOA) consiste à présenter au sujet un stimulus (par exemple : une lettre) de manière très brève. Il s'agit d'un test de détection de cibles, qui mesure le nombre d'items pouvant être perçus après une brève présentation (environ 50 à 70 ms) tachistoscopique d'un ensemble de stimuli visuels : le sujet doit dire s'il a vu, ou non, certaines cibles ⁶⁴.

Dans ce test, le stimulus cible (lettre T ou F) est présenté en présence d'autres stimuli de même catégorie (autres lettres) non pertinents. La tâche est l'extraction de la cible a posteriori, que le sujet doit nommer après extinction du stimulus. Classiquement, l'empan correspond au nombre d'items qu'un sujet peut retenir ou manipuler à un moment précis (classiquement 7 plus ou moins 2 items chez le sujet sain).

L'équipe de Neale ¹³⁷ a utilisé le SOA chez des patients schizophrènes. Plusieurs études lui ont succédé, qui ont varié l'angle visuel ou le type des stimuli. Toutes ces études montrent une diminution de la capacité d'extraction de l'information parmi des distracteurs, par rapport aux sujets contrôles ¹⁴⁴. Pour expliquer ce déficit plusieurs facteurs sont évoqués comme les « mouvements attentionnels » ou le « faisceau attentionnel ». Cependant, la majorité des études soutiennent l'hypothèse soit d'une capacité réduite des ressources de traitement, soit d'un déficit dans la mobilisation de ces ressources chez les patients ¹⁴⁴. Cette dernière hypothèse semble la plus cohérente, puisque l'augmentation du nombre d'items entraîne une chute des performances chez les sujets schizophrènes. Il s'agirait donc d'une perturbation précoce de l'organisation de l'information et non pas seulement de la formation de « l'icône » ⁷⁶.

c) Les paradigmes de masquage postérieur visuel : le Visual Backward Masking.

Dans la tâche de masquage postérieur, après présentation rapide (<50ms) du stimulus cible, ce dernier est immédiatement « masqué » par un stimulus ou « bruit » visuel, qui interfère avec cette cible et en gêne la reconnaissance ; la tâche est, là encore, l'identification de la cible ⁷⁹. Les performances des patients sont également perturbées dans ces épreuves de masquage postérieur. Alors que les sujets contrôles sont gênés par ce masquage seulement lorsqu'il succède dans un délai très court à la présentation de la cible (moins de 100ms), les sujets schizophrènes sont gênés même si ce délai entre cible et masque est plus long (250ms).

Une dernière épreuve montre plus particulièrement la difficulté des sujets schizophrènes à organiser précocement l'information visuelle en utilisant des stratégies ¹⁵⁶. Les stimuli sont ici un ensemble de lignes, verticales ou horizontales, qui sont présentées pendant un temps très court (20ms) : la tâche consiste à dénombrer le nombre de lignes. Les performances de sujets témoins se dégradent lorsque la disposition des lignes se prête au repérage de figures (carrés, triangles...), ce qui témoigne de l'utilisation de stratégies d'organisation précoce de l'information : la représentation de figures à partir des lignes qui sont présentées gêne le dénombrement et augmente les TR.

Les patients schizophrènes quant à eux, ne mettant pas spontanément ces stratégies en jeu, sont dans cette situation plus rapides que les témoins. Cependant les résultats de patients se rapprochent de celles des témoins lorsque l'utilisation de ces stratégies est explicitement demandée : il semble donc que ce ne seraient pas les compétences en elles-mêmes, mais bien l'exploitation et la mise en œuvre de ces stratégies qui seraient en cause chez les patients.

d) Orientation attentionnelle et paradigme de Posner

Le paradigme expérimental de Posner explore l'orientation visuo-spatiale et la détection précoce d'un stimulus attendu ¹⁵⁸. La tâche consiste à répondre le plus vite possible à une cible visuelle (une croix X) survenant dans l'environnement, par le biais d'un écran d'ordinateur. Dans la tâche princeps, le sujet fixe une croix centrale et la cible survient sur un des deux carrés périphériques, droit ou gauche, présents sur l'écran. Le sujet fixe son regard en dehors de la localisation à laquelle le stimulus peut être présenté et oriente son attention vers la cible : la focalisation du regard est ainsi dissociée de la focalisation de l'attention et

l'attention est portée sans mobilisation du regard (situation de « *covert attention* »). Ce paradigme évalue les capacités d'orientation visuelle selon les trois opérations mentales élémentaires que sont : le désengagement de l'attention du stimulus actuel, le déplacement de l'attention vers la région indiquée, et enfin la réorientation de l'attention vers la cible ¹⁶⁰.

Précédant l'apparition de la cible, Posner introduit une procédure d'indigage (*cuing*) permettant de renforcer l'attente du sujet face à l'arrivée de la cible par surbrillance d'un des carrés. La cible peut être attendue (lorsqu'elle survient dans le carré en surbrillance – la condition est valide), ou inattendue (lorsqu'elle survient dans le carré opposé - condition invalide). Certaines variantes de ce test ont introduit des indices neutres qui conduisent à des temps intermédiaires entre les conditions valide et invalide ¹⁶¹. A partir des TR bruts on extrait des index : « index de validité » ou capacité à détecter un indigage, « coût attentionnel », soit le temps supplémentaire mis à détecter une condition non attendue, et « bénéfice attentionnel », soit le gain de temps à détecter un stimulus attendu. Par ailleurs, Posner introduit une donnée supplémentaire, à savoir la localisation de la cible dans un hémichamp droit ou gauche, à partir d'un point de fixation central. Ce paramètre permet de détecter une latéralisation hémisphérique.

En 1988, Posner décrit un déficit spécifique de l'orientation visuo-spatiale chez les patients schizophrènes ¹⁶³. Il s'agit d'une difficulté à réorienter leur attention du champ visuel Gauche vers le champ visuel Droit, une fois l'attention engagée du côté opposé ; l'orientation de l'attention du champ visuel Droit vers le champ visuel Gauche n'est quant à elle pas différente des populations contrôles. Ce déficit étant asymétrique, il est donc très spécifique et ne peut pas correspondre à une lenteur générale, ni à une mauvaise compréhension des consignes. Cette anomalie est interprétée par les auteurs comme un déficit spécifique de désengagement de l'attention depuis le champ visuel gauche, en lien avec un dysfonctionnement de l'aire pariétale Droite : en effet ce déficit est analogue à celui observé chez les patients pariéto-lésés à droite. Cette anomalie existe dès le premier épisode psychotique.

Chez des patients schizophrènes non traités, certains auteurs confirment la présence d'un déficit asymétrique de désengagement de l'attention, latéralisé à Gauche ¹²². Le même type de tâche réalisé chez des patients schizophrènes en rémission, traités par neuroleptiques, ne permet pas de mettre en évidence d'asymétrie, mais plutôt une lenteur générale. Les auteurs postulent que les résultats de Posner seraient en lien avec la phase aiguë et que les traitements pourraient faire disparaître ce déficit ^{194,122}.

Marocco et son équipe ¹²¹ ont adapté le paradigme de Posner en introduisant les conditions supplémentaires double et neutre, avec le *Cued Target Detection task (CTD)* pour différencier les phénomènes d'alerte et de survenue périphérique ou centrale de la cible. En effet lors de la condition double, les deux carrés périphériques apparaissent en surbrillance avant l'arrivée de la cible, alors qu'en condition neutre, aucun indice n'est en surbrillance : la cible apparaît sans avoir été préalablement indicée. La condition double constitue un indice d'alerte non latéralisé, on peut calculer l'index d'alerte.

Les détails de ce paradigme expérimental sont présentés à titre d'illustration d'un protocole de recherche clinique dans notre prochaine partie, ainsi qu'en *Annexe 4*.

Ces auteurs ont mené des études chez le singe rhésus, dont les capacités attentionnelles semblent proches de l'être humain. Les performances au CTD ont été évaluées chez des singes dont on avait préalablement altéré la neurotransmission cérébrale noradrénergique, cholinergique ou dopaminergique ²¹⁰ : les auteurs montrent que la Clonidine qui lie les récepteurs alpha 2 à la noradrénaline diminue le coût attentionnel, mais ne change pas le bénéfice attentionnel. Le Droperidol, antagoniste dopaminergique, diminue l'alerte, mais ne modifie pas les index de validité (RT diminué en condition no-cue). Les catécholamines, quant à elles, ont une influence sur l'alerte mais pas sur l'orientation, alors que le système cholinergique joue sur l'orientation mais pas sur l'alerte, par le biais des récepteurs nicotiniques. En effet, la nicotine réduit chez les primates les RT en condition invalide : elle facilite ainsi la réorientation de l'attention, et donc le désengagement de l'attention de l'indice invalide. Un mécanisme possible pourrait être la facilitation par la nicotine de la neurotransmission glutamatergique dans le cortex pariétal.

3. Attention partagée (double tâche)

La théorie des ressources attentionnelles postule que l'attention peut être modélisée comme la mobilisation d'une quantité d'énergie psychique disponible, cette énergie étant répartie entre les différents stimuli présents selon leur utilité respective. De multiples sources d'informations étant disponibles en permanence dans l'environnement, le système adaptatif permet de traiter simultanément plusieurs sources d'informations : il s'agit du « traitement parallèle ». Par exemple, on est capable de parler et de marcher en même temps, en utilisant les différents types d'informations nécessaires à la réalisation de ces deux tâches simultanément. A l'inverse, certaines tâches de traitement de l'information, trop coûteuses, ne

peuvent être réalisées que séparément, l'une après l'autre : il s'agit du « traitement sériel ». Par exemple, il est difficile de parler et de taper à la machine en même temps, car chacune de ces deux tâches mobilise une trop grande quantité de ressources attentionnelles. Le phénomène d'automatisation correspond à la transformation d'un traitement sériel en un traitement parallèle avec la pratique. L'exemple typique est la conduite automobile, qui de sériel durant l'apprentissage, devient progressivement parallèle ou automatisé. Plus l'aptitude est complexe, plus ce processus d'automatisation prend du temps.

Le niveau de « difficulté » d'une tâche, c'est-à-dire la quantité de ressources attentionnelles qu'elle mobilise, peut être évalué expérimentalement par le niveau à partir duquel la performance se détériore lorsque des exigences de traitement supplémentaires sont ajoutées. En effet, une tâche qui peut être réalisée aussi bien seule qu'associée à une autre tâche est considérée comme réalisée de manière automatique, donc non coûteuse en énergie. Ainsi, le niveau de ressources nécessaires pour toute tâche isolée peut être défini par la mesure du déclin de la performance à la seconde tâche lorsque la première tâche est ajoutée. La procédure expérimentale utilisée permettant de mesurer le niveau de ressources nécessaires pour les différentes tâches est la « *double tâche* », encore appelée « traitement attentionnel partagé » (pour revue ⁹³), qui consiste à donner au sujet la consigne de réaliser deux tâches attentionnelles simultanées (détection de stimuli sonores et visuels, par exemple).

Cette expérimentation de la « double tâche » permet d'évaluer également la stratégie de traitement utilisée, et de séparer les dysfonctionnements exécutifs des limitations de la capacité de traitement. Les fonctions exécutives sont requises dans ce type de test, puisqu'elles permettent de distribuer les ressources attentionnelles entre les différentes tâches à effectuer simultanément.

Les performances des patients schizophrènes sont altérées lors de tâches d'attention partagée. Cependant ces déficits ne semblent pas liés à un défaut de stratégies d'allocation de leurs ressources attentionnelles puisque les patients paraissent utiliser des stratégies normales de traitement ⁷⁶.

4. Attention soutenue et vigilance

La vigilance correspond au niveau d'éveil manifesté au long d'une tâche cognitive : elle permet notamment de résister à l'endormissement dû à la fatigue ou à la monotonie de la tâche. L'attention soutenue est la fonction qui permet un maintien de l'attention sur un stimulus pendant une durée prolongée : elle dépend de la vigilance, de la capacité de détection du stimulus et de la résistance à la distraction, donc du contrôle mental. Elle permet aussi la détection d'un stimulus lorsque ce dernier est présenté avec une faible fréquence (détection des stimuli rares).

Un exemple concret de maintien de l'attention soutenue, serait celui d'un agent de sécurité regardant en continu plusieurs écrans vidéos de contrôle, sur lesquels les événements devant attirer son attention sont relativement rares.

Le test classique explorant ce type d'attention est le *Continuous Performance Test* (CPT) ¹⁷⁵ développé par l'équipe de Rosvold dès les années 1950. Dans ce test, on demande au sujet de regarder une série de stimuli informationnels présentés de manière continue et randomisée, et de répondre uniquement à un stimulus prédéterminé ou à une séquence cible (et donc d'éviter de répondre à des stimuli distracteurs). Ces stimuli peuvent être auditifs ou visuels : il peut alors s'agir de lettres, de chiffres ou de formes déterminées. Ce test peut explorer dans la même séquence du test deux types d'erreurs. Les erreurs par omission correspondent aux échecs de réponses aux cibles et reflètent le niveau d'inattention du sujet ; les erreurs par commissions (appelées aussi « fausses alarmes ») qui sont des réponses aux stimuli non-cibles reflètent l'impulsivité du sujet. Il existe différentes versions du CPT variant dans leur complexité. Les formes plus complexes sont plus difficiles et moins spécifiques, car elles font appel à d'autres fonctions cognitives, telles que le maintien de la cible en mémoire de travail (lorsque la cible est une séquence de lettres, par exemple), les processus perceptifs (CPT avec dégradation du stimulus), ainsi que la fonction d'attention sélective ou l'inhibition de réponse. De ce fait, les résultats sont assez difficilement généralisables entre les études.

Le CPT a été utilisé pour la première fois chez des sujets schizophrènes par Orzack et Kornetsky en 1966 ¹⁴⁹ : ces auteurs comparent les résultats au CPT des sujets schizophrènes, d'une part à ceux des sujets alcooliques, et d'autre part à un groupe contrôle. Ils mettent en évidence de moins bonnes performances chez les schizophrènes par rapport aux deux groupes de comparaison, avec un nombre plus élevé d'erreurs par omission et de fausses alarmes. On retrouverait ces déficits chez 40 à 50% des patients schizophrènes ⁴⁹. De ces observations, les

auteurs retiennent l'hypothèse que les patients auraient des difficultés à encoder rapidement une information ; c'est-à-dire qu'ils auraient plus de difficultés à se construire une représentation de la cible à attendre.

Plusieurs études montrent par ailleurs que les patients schizophrènes présentent une décroissance de l'état de vigilance au cours du temps ¹²³, alors que chez les contrôles on observe au contraire une augmentation de ce niveau de vigilance. Les patients schizophrènes ne pourraient donc pas maintenir un niveau de vigilance suffisant pour un recrutement prolongé des capacités d'attention soutenue.

Les sujets schizophrènes présentent des déficits stables, présents dans les phases aiguës ¹⁴⁹ et les périodes de rémission ²¹¹, et spécifiques de la maladie en particulier par rapport aux sujets dépressifs ⁴⁸. Des études en PETscan et en IRM fonctionnelle montrent lors de la passation du CPT une baisse d'activité significative du lobe frontal droit ainsi que des régions temporo-pariétales droites chez les patients schizophrènes par rapport aux groupes contrôles ^{33, 65}.

5. Attention sélective

Cette forme d'attention désigne la capacité à diriger son attention vers un certain aspect de l'environnement (sélectionner un stimulus), tout en ignorant d'autres stimuli environnementaux non nécessaires au traitement du contexte : il s'agit par exemple de focaliser son attention sur un objet qui est présenté simultanément avec d'autres objets. On peut l'imaginer comme une sorte de « zoom attentionnel » permettant de centrer son attention sur une cible particulière.

Une illustration pratique de la fonction d'attention sélective serait la capacité à focaliser son attention sur une conversation au milieu d'un brouhaha de plusieurs conversations simultanées. Des stimuli multiples et variés étant toujours présents dans l'environnement (sonore, visuel...), il est certain que l'attention sélective est un processus permanent.

L'attention sélective est souvent mesurée par des tests qui présentent le stimulus cible en présence d'autres stimuli non pertinents et est intimement liée à l'orientation de l'attention. Tandis que l'orientation de l'attention consiste à diriger l'attention vers une région particulière, dans l'attention sélective, l'attention se porte sur une localisation en faveur d'une autre. Cela suggère que l'on prête attention à un stimulus saillant et qu'un autre élément du champ attentionnel doit, en même temps, être ignoré.

On évalue par exemple l'attention sélective par le *Test d'écoute dichotique*²⁰⁹ : cette épreuve consiste à faire écouter au sujet dans chaque oreille un stimulus verbal différent. Une oreille est considérée comme l'oreille attentive et l'autre comme l'oreille non attentive. On peut également demander au sujet de porter attention à une voix féminine au milieu de voix masculines. Un autre test fréquemment utilisé est le *Digit Span Attention Test*¹⁴⁸.

Les patients schizophrènes présentent des difficultés pour sélectionner l'information pertinente mais également pour inhiber celle qui n'est pas pertinente.

Par la suite, à la lumière de la distinction faite entre processus automatiques et contrôlés, on a pu établir que les procédures de traitements contrôlés conscients seraient principalement altérées chez les patients. Or ces opérations contrôlées impliquent un « coût » attentionnel mis en jeu lors de l'inhibition de la réponse automatique au profit d'une réponse contrôlée : la schizophrénie apparaît ici comme une pathologie du « moindre coût », ou plutôt du défaut de ressources.

Posner et son équipe⁵⁹ attribuent le défaut d'attention sélective des patients schizophrènes à une hypo-activation de l'aire cingulaire, hypothèse qu'il va confirmer par des études en neuroimagerie. Un enregistrement PET-scan au cours de la tâche permet de visualiser cette hypo-activation. L'aire cingulaire antérieure est au centre des connexions entre le lobe frontal et les ganglions de la base, vers lesquelles se focalisent actuellement la plupart des études neurocognitives. Les auteurs relient ces anomalies à certains comportements comme le trouble des associations de pensée et les troubles langagiers de la schizophrénie. Le concept d'attention sélective est assez proche de celui du concept de mémoire de travail, plus largement utilisé dans les dernières études.

6. Conflit attentionnel : le test de Stroop

Le test de Stroop (pour revue¹¹⁹) (*pour illustration, voir annexes 4a et 4b*) est l'un des tests les plus utilisés en pratique clinique et de recherche : il évalue les capacités attentionnelles, et en particulier les situations de conflits attentionnels, ainsi que la sensibilité à l'interférence. Ce test a été créé, il y a plus de 60 ans, par John Ridley Stroop : il consiste en la présentation de cartes au sujet, dans deux conditions. Dans la condition dite « neutre », le sujet doit nommer la couleur de rectangles présents sur une feuille de papier. Dans la condition « interférence », des noms de couleurs sont écrits sur une feuille, la couleur de l'encre et le

nom n'étant pas forcément concordantes. L'« effet Stroop » ou effet d'interférence est le temps supplémentaire mis physiologiquement par le sujet à nommer la couleur de l'encre (par exemple, jaune) au profit du sens du mot (par exemple, vert), par rapport au temps nécessaire à nommer la couleur de l'encre jaune d'un rectangle jaune. Cet effet s'explique par le fait qu'il est plus long de nommer une couleur vue en inhibant la lecture d'un mot ; il existe donc une compétition entre les deux réponses, la couleur de l'encre interférant avec la lecture du mot ¹⁹⁵. Posner et Snyder ¹⁵⁹ postulent que cet effet est dû à l'interférence d'un processus automatique très rapide (la lecture) avec un processus contrôlé plus lent et coûteux (l'identification de la couleur). Plus tard, Macleod et Dunbar ¹²⁰ proposent l'explication suivante : le degré d'automatisme serait dû au degré d'entraînement à une tâche, et puisque nous lisons plus souvent des mots écrits que nous ne nommons des couleurs, la tâche « lecture » est plus automatique et interfère donc avec l'identification de couleurs. Les études de neuroimagerie mettent en évidence dans cette tâche le rôle du lobe frontal, et en particulier du cortex cingulaire ¹⁵².

Les études concernant le test de Stroop montrent dès les années 1960 chez les patients schizophrènes une augmentation de l'effet d'interférence, que ce soit avec un support traditionnel ¹⁸³ ou informatique ⁸⁸.

B. Troubles attentionnels et liens avec les symptômes cliniques

1. Place de l'attention dans les classifications cliniques

La symptomatologie de la schizophrénie est riche, complexe et hétérogène. Dans les années 1980, la clinique de la maladie est dominée par deux dimensions symptomatiques : les symptômes positifs avec notamment l'activité hallucinatoire, et les symptômes négatifs marqués par le repli autistique et l'émoussement affectif. Cette dichotomie a été proposée par Crow en 1980, qui a le premier regroupé les symptômes en deux pôles ⁵¹.

Andreasen et Crow créent ainsi les premières échelles : la SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms ⁹) catégorise les symptômes négatifs, et la SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms ¹⁰) les symptômes positifs. Selon les auteurs, ces deux dimensions pourraient évoluer avec le cours de la maladie et la réponse aux traitements. Cette

dichotomie Positif/Négatif est sous-tendue par l'hypothèse théorique selon laquelle il pourrait y avoir deux types distincts de processus pathologiques dans la maladie schizophrénique. Les symptômes positifs seraient dus à des déficits de neurotransmission réversibles, alors que les symptômes négatifs seraient liés à des anomalies structurales, et donc irréversibles ⁵².

Les troubles de l'attention sont répertoriés dans l'échelle SANS mesurant les symptômes négatifs : cette échelle comporte en effet 25 items notés de 0 à 5 dans 5 domaines que sont : le retrait ou la pauvreté affective, l'avolition-apathie, l'anhédonie, et les troubles de l'attention.

Kay et Opler ont évalué et catégorisé les symptômes schizophréniques à l'aide de l'échelle de la PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia) ¹⁰³. De nombreuses études en analyse factorielle ^{104, 114} dégagent 5 dimensions cliniques principales : négatif, positif, désorganisation, hostilité-excitation et anxiété-dépression. Les études ayant tenté de faire un lien entre symptômes cliniques et troubles cognitifs n'ont pas toujours utilisé la PANSS. Pour autant, la plupart utilisent les trois dimensions principales que sont le syndrome positif, le syndrome négatif et le syndrome de désorganisation cognitive, ce modèle reposant également sur de nombreuses études en analyse factorielle ^{112, 16}.

Les troubles attentionnels sont donc répertoriés dans le facteur de désorganisation de la PANSS qui, dans sa version française ¹¹¹ comprend les items : désorientation (G10), manque d'attention (G11), désorganisation conceptuelle (P2), et l'item difficultés d'abstraction (N5).

Liddle en 1989 ¹¹³ regroupe quant à lui les différents signes cliniques en trois dimensions, chacune étant selon cet auteur associée à une altération particulière des tests neuropsychologiques. Ces trois dimensions resteront les plus utilisées en pratique clinique et de recherche.

- Le syndrome positif ou de « distorsion de la réalité » qui comprend délire et hallucinations ;
- Le syndrome négatif ou d'appauvrissement psychomoteur, qui comprend la réduction du discours et des mouvements spontanés, et l'émoussement affectif ;
- Le syndrome de désorganisation, regroupant les troubles de la pensée et les affects inappropriés (voir ¹⁴¹).

Nous reprendrons le schéma de ces différents syndromes (positif, négatif et désorganisation) pour notre revue des liens entre troubles attentionnels et clinique dans la maladie schizophrénique.

2. Attention et syndrome positif

a) Corrélations entre syndrome positif et déficits attentionnels.

Le syndrome positif est, parmi les trois grands syndromes de la maladie schizophrénique, le plus souvent corrélé à de bonnes performances neuropsychologiques ⁵³. Les capacités cognitives sont en effet généralement bien préservées dans les sous-groupes de patients présentant une symptomatologie positive prédominante.

Liddle en 1987 ¹¹² suggère que les liens entre déficits cognitifs et symptômes négatifs ou de désorganisation permettent de retrouver des patterns cognitifs spécifiques ; en revanche selon lui, les symptômes positifs ne semblent pas en lien avec des déficits particuliers. Cependant les études ultérieures montrent des résultats contrastés.

Des auteurs travaillant autour des épreuves d'orientation visuo-spatiale ont mis en évidence des corrélations significatives entre des déficits de désengagement attentionnel et la symptomatologie positive ^{163, 194}. En effet, ces études montrent une corrélation positive chez les patients entre la sévérité du déficit de désengagement et l'importance des phénomènes hallucinatoires ³⁹. Nous avons vu que ce déficit attentionnel était latéralisé à droite, suggérant un déficit hémisphérique gauche. Ces résultats semblent cohérents avec le modèle de Robertson ¹⁷¹ et des études ultérieures ¹⁵ qui supposent un lien entre les hallucinations auditives et des anomalies fonctionnelles du gyrus temporal supérieur gauche.

En attention soutenue, une étude réalisée par Ingvar et Franzen montre des corrélations entre les performances au CPT et les hallucinations : les patients hallucinés repèreraient moins de cibles que les non hallucinés, faisant donc un plus grand nombre d'erreurs par omission ⁹⁶. Bentall et Slade en 1985 ¹⁷ montrent que les patients hallucinés présentent des scores plus élevés de détection de signaux auditifs de type « fausses alarmes » que des sujets schizophrènes non hallucinés et que les sujets contrôles. Cependant une méta-analyse de Niewenstein en 2001 ¹⁴² recherchant les corrélations entre les symptômes cliniques de la schizophrénie et les performances des patients au CPT et au test de Wisconsin (WCST) et portant sur 22 études, ne montre pas de corrélation significative entre les symptômes positifs et les résultats à ces deux tests.

En attention sélective, Carter et al.³⁷ mettent l'accent sur le lien entre hallucinations et déficits au test d'écoute dichotique, et renforcent ainsi les résultats antérieurs obtenus par Green et al.⁷⁸. Une étude de Berman et al.¹⁹ chez des patients stabilisés montre par ailleurs une corrélation entre les symptômes positifs et un déficit d'attention sélective auditive mesuré au Digit Span test. Les auteurs trouvent également une corrélation significative entre sévérité des symptômes positifs et les résultats au test de dénomination des couleurs de Stroop : ils observent un lien entre la symptomatologie positive et la capacité à inhiber une réponse automatique lors d'une tâche attentionnelle. Il est à noter que les autres domaines cognitifs étudiés (mémoire verbale, mémoire visuo-spatiale, fonctions exécutives) ne semblent pas, quant à eux, corrélés à la symptomatologie positive.

Ces différents résultats permettent de formuler une interprétation explicative possible : les hallucinations ou illusions proviendraient de l'intrusion dans le champ de conscience de matériel non pertinent du fait d'un déficit d'inhibition¹², ou encore de l'échec de l'opération qui consiste en la reconnaissance du matériel s'imposant à l'esprit comme non pertinent. Les troubles attentionnels pourraient avoir un rôle dans ces mécanismes puisqu'ils pourraient, selon certains auteurs, entraîner une perception hostile du monde extérieur, chaque stimulus étant toujours nouveau et susceptible d'alerter le sujet⁷². Nous allons développer plus particulièrement ces théories.

b) Les modèles de « source monitoring » et l'attention.

Nous avons vu que parmi les atteintes de l'alerte dans la maladie, les patients schizophrènes parviennent difficilement à développer le mécanisme normal d'habituation aux signaux répétés et continuent à réagir comme s'ils étaient nouveaux, au contraire des sujets sains qui diminuent leur état d'alerte lorsqu'ils sont en présence d'une situation d'alerte déjà expérimentée. Ce déficit, observé notamment à l'aide de la *Prepulse Inhibition*, créerait un état d'alerte permanent, ou hypervigilance, qui pourrait être en cause dans le développement de la symptomatologie positive.

Ces observations se rapprochent de celles de l'étude de Bentall et Slade¹⁷, qui montre que parmi les patients schizophrènes, les sujets hallucinés présentaient en attention continue plus de détection de « fausses alarmes » que des sujets présentant moins de phénomènes hallucinatoires.

Le principal modèle cognitif explicatif des phénomènes hallucinatoires est la théorie du déficit de « source monitoring » : il s'agit d'une attribution erronée d'événements cognitifs internes (langage intérieur en particulier) à des sources externes. Cette mauvaise attribution pourrait être causée par des facteurs d'ordre perceptif, contextuel ou affectif, mais surtout d'ordre cognitif.

Cette hypothèse est confortée par les résultats de patients schizophrènes à des tests de source-monitoring : il s'agit de demander aux patients de sélectionner, dans une liste de mots, ceux qu'ils ont eux-mêmes prononcés et ceux qui ont été prononcés par l'expérimentateur lors de la séance précédente. On note que les patients hallucinés font à ce test plus d'erreurs d'attribution que les patients non hallucinés, et que les sujets contrôles¹⁸. Plusieurs auteurs se sont intéressés au rôle des troubles attentionnels dans ce déficit de « source monitoring » chez les schizophrènes, et en particulier ont émis l'hypothèse d'un déséquilibre de l'allocation attentionnelle entre les phénomènes intra-psychiques et le milieu extérieur. Ils évoquent un trouble de « self-focused attention »⁹⁴. Morrison et Haddock¹³⁴ confirment cette hypothèse en montrant que les patients hallucinés présentent des scores plus élevés que les non hallucinés à un test de self-focused attention (*The private Self-Consciousness Scale*, Fenigstein, Schreier and Buss, 1975).

Selon Baker et Morrison¹⁴, les hallucinations auditives seraient donc un phénomène initialement physiologique, mais qui ferait l'objet chez les patients schizophrènes d'une allocation attentionnelle excessive et inappropriée, et serait, de manière pathologique, secondairement interprété comme menaçant pour l'intégrité physique ou psychique de la personne. Ce phénomène serait dû à des troubles de l'attention sélective, à une hypervigilance et à des phénomènes de self-focused attention. L'allocation attentionnelle inappropriée serait un facteur de maintien des expériences psychotiques.

Ensum et al. en 2003⁶² mettent en évidence que le focus attentionnel a une influence significative sur les performances de source-monitoring chez des patients schizophrènes hallucinés. Ces auteurs insistent sur les implications thérapeutiques : puisque des troubles de self-focused attention semblent être en cause dans les hallucinations, les patients schizophrènes hallucinés pourraient bénéficier de modules d'entraînement qui les aideraient à rediriger leur focus attentionnel vers le monde extérieur. Le programme « Attention retraining » de Wells a montré son efficacité dans les troubles caractérisés par des scores élevés de self-focused attention comme la phobie sociale²⁰⁶ et l'hypochondrie¹⁵¹ ;

l'adaptation de ces techniques aux patients hallucinés pourrait avoir un intérêt thérapeutique. Nous développerons ces implications thérapeutiques dans notre dernière partie.

3. Attention et symptômes déficitaires

Les études cherchant à mettre en relation déficits attentionnels et symptomatologie déficitaire dans la schizophrénie montrent des résultats assez contrastés. Toutefois de nombreux auteurs ont suggéré que les symptômes négatifs seraient fortement liés à des déficits aux épreuves explorant les régions frontales tels que le WCST, le Trail making test, ou les tests de fluence verbale ¹.

L'étude de Ngan et Liddle ¹⁴¹ s'est intéressée aux corrélations entre les performances à des tâches simples de TR évaluant les phénomènes d'alerte, et les symptômes schizophréniques. Un TR allongé lors de cette épreuve est corrélé au syndrome négatif dans un groupe de patients chroniques (score à la grille de fonctionnement Global Assessment of Functioning scale GAF < 50 sur toute l'année passée) comparé à un groupe de patients à symptomatologie fluctuante impliquant un moindre retentissement global de la maladie (score à la GAF > 50 sur toute l'année passée). Ceci confirme les premières observations de Rodnick et Shakow en 1940 qui observent des TR allongés chez les patients dont le pronostic était le moins favorable¹⁷³.

Les études portant sur l'attention soutenue et ses liens avec les symptômes cliniques utilisent essentiellement l'épreuve du Continuous Performance Test (CPT). Plusieurs études observent une corrélation inverse entre les résultats au CPT et les symptômes négatifs ¹⁴⁶. Cette épreuve apparaît comme plutôt stable et ne variant pas avec l'amélioration des symptômes ².

Concernant l'attention sélective, il semble que l'amélioration des symptômes négatifs est corrélée à la diminution des troubles attentionnels au Digit Span test de la WAIS-R, chez des patients présentant un premier épisode psychotique après 5 semaines de traitement antipsychotique ¹⁸⁰.

Enfin, les performances aux tests évaluant la mémoire de travail et les fonctions exécutives mettent en avant une très forte corrélation entre des déficits et la symptomatologie négative.

Les études de Carter et al.³⁸ et de Basso¹⁶ établissent un lien entre déficit en mémoire de travail et sévérité du syndrome négatif. Pour l'équipe de Basso, le syndrome négatif est inversement corrélé à un petit nombre de catégories et un faible nombre de réponses correctes lors de l'épreuve du Wisconsin Card Sorting Test. De plus lors du test de fluence verbale (évaluant les fonctions exécutives), les performances à cette épreuve sont très fortement corrélées au syndrome négatif, mais pas au syndrome positif ou à la désorganisation¹⁶. Schuepbach et al.¹⁸⁰ montrent quant à eux que l'amélioration des symptômes négatifs est fortement corrélée à l'amélioration des performances en fluence verbale après 5 semaines de traitement chez des patients aigus.

4. Attention et désorganisation psychique.

La désorganisation psychique dans la schizophrénie intègre plusieurs dimensions symptomatiques : troubles du cours de la pensée, troubles de l'attention et de la concentration, troubles de l'abstraction ou encore troubles du langage. Plusieurs échelles cliniques permettent de mesurer la désorganisation : la SANS et la SAPS^{9, 10}, la PANSS¹⁰³ ou encore la BPRS¹⁵⁰. Selon l'importance que les auteurs ont choisi d'accorder à une dimension plutôt qu'à une autre, ces échelles d'évaluation insisteront sur des aspects différents.

Les aspects langagiers de la désorganisation sont évalués par l'échelle « Thought, Language and Communication » TLC⁸ comportant un grand nombre d'items extraits de la SANS et de la SAPS. Cette échelle se base sur le discours du patient pour évaluer les troubles du cours de la pensée. Il s'agit ici d'une évaluation de la désorganisation liée à des mécanismes verbaux. Cette échelle est assez peu spécifique puisqu'elle a été conçue pour évaluer les troubles langagiers dans la schizophrénie et dans d'autres pathologies (la manie par exemple).

Enfin, Liddle et Kircher¹⁰⁵ utilisent pour évaluer les troubles formels de la pensée (*Formal Thought Disorders FTD*) des planches du Rorschach, et évaluent les éléments de désorganisation en fonction de la description des planches par les patients.

A la différence d'autres types de déficits cognitifs dans la schizophrénie, les troubles attentionnels semblent plus fortement liés aux symptômes de désorganisation qu'aux symptômes négatifs.

Pour les phénomènes d'alerte, Ngan et Liddle ¹⁴¹ montrent lors d'une épreuve d'alerte tonique que le syndrome de désorganisation est corrélé à un TR allongé chez des patients chroniques stabilisés. Daban et al ⁵⁴ ne retrouvent pas de corrélation entre la dimension de désorganisation et les épreuves d'alerte tonique et phasique réalisées chez des patients non traités, en phase aiguë de la maladie.

En orientation attentionnelle, l'étude de Amado et Olié ⁶ met en évidence une corrélation négative entre l'index de validité au CTD et le score de désorganisation chez des patients non traités : les patients présentant un score élevé de désorganisation clinique ont de plus grandes difficultés à tirer profit d'un indice leur permettant d'orienter leur attention. Ce phénomène serait dû à la distractibilité, les troubles du cours de la pensée gêneraient les patients pour réagir rapidement à un changement de leur environnement visuo-spatial. Une amélioration des scores de désorganisation après 6 semaines de traitement par Risperidone est corrélée à l'amélioration du même index de validité, autrement dit à une facilitation à réorienter leur attention.

L'attention soutenue, évaluée à l'aide du CPT, semble fortement corrélée à la désorganisation. Nuechterlein et al. ¹⁴⁶ mettent en évidence une corrélation entre troubles du cours de la pensée et déficits d'attention soutenue au CPT. Mass et al. ¹²³ ont effectué une analyse factorielle de la PANSS, portant sur 253 patients schizophrènes, puis corrélé les 5 facteurs issus de l'analyse aux performances de 70 patients au CPT. Le syndrome de désorganisation cognitive était significativement corrélé aux performances au CPT, alors que ce n'était pas le cas pour les autres facteurs.

Pour ce qui est de l'attention sélective, les patients les plus sensibles à la distraction au Digit Span distraction Task présentent un niveau plus élevé de troubles du cours de la pensée ; ce déficit attentionnel influencerait plus que les troubles de la mémoire ou des fonctions exécutives dans la genèse des différents symptômes de la schizophrénie ⁸³. Eckman et al. ⁶⁰ retrouvent cette corrélation, et montrent que les patients « désorganisés » présentent les performances les plus basses, et sont moins sensibles à des séances d'apprentissages comparés aux patients à symptomatologie positive ou négative prédominante.

Plusieurs études mettent en avant une corrélation significative entre désorganisation clinique et difficultés à inhiber une réponse inappropriée en situation de choix : ces résultats s'observent dans des tâches d'attention sélective ¹⁴¹ comme au test de Stroop ¹⁹⁹. Cette

corrélation est significativement plus importante que celle mesurée entre ces troubles et les dimensions syndromiques positive, négative et à la composante dépressive ¹⁹⁹, et existe tant chez les patients stabilisés qu'en phase évolutive de la maladie ¹⁴¹.

L'exploration des liens entre troubles attentionnels et clinique de la maladie schizophrénique prend ainsi sens dans le cadre d'une approche dimensionnelle de la symptomatologie : elle permet d'identifier les liens entre fonctions cognitives et dimensions symptomatiques. Les troubles attentionnels, aussi variés soient-ils, présentent donc des concordances avec les trois dimensions principales de la maladie. Cette approche dimensionnelle est plus opérante sur le plan de la recherche cognitive et génétique que les relations entre cognition et schizophrénie dans son ensemble ; nous allons nous intéresser dans notre prochaine partie aux domaines de recherche clinique particulièrement importants dans ce domaine cognitif.

III. Schizophrénie et attention : explorations et recherches cognitives.

Les troubles attentionnels sont une des facettes majeures du déficit cognitif de la schizophrénie et sont largement liés aux symptômes cliniques. Les avancées en recherche cognitive et clinique permettent, par la compréhension plus approfondie de ces mécanismes attentionnels et l'apport des techniques d'imagerie fonctionnelle, d'émettre des hypothèses de plus en plus précises concernant les dysfonctionnements neurobiologiques en cause dans la maladie. Par ailleurs, les connaissances des mécanismes attentionnels dans la maladie permettent de formuler des hypothèses plus larges sur le fonctionnement cognitif des patients schizophrènes. Enfin, les caractéristiques de ces déficits attentionnels en font de bons candidats pour constituer des marqueurs de vulnérabilité de la maladie, et faciliter les recherches dans le domaine génétique.

A. Intégration des données neurobiologiques et de neuroimagerie.

Les techniques de neuroimagerie ont permis d'ouvrir de nombreux champs de réflexion pour l'étude de la schizophrénie.

La recherche et la mise en évidence de modifications du fonctionnement cérébral régional reposent sur l'application de différentes techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle :

- La tomographie par émission de photons (SPETC), qui a permis une approche quantitative des débits sanguins cérébraux ;
- La tomographie à positons (TEP) qui mesure de manière quantifiée le métabolisme énergétique ou les débits sanguins régionaux (mesure d'éléments de la neurotransmission) ;
- La magnétoencéphalographie, qui mesure les champs magnétiques locaux ;
- L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) enfin, qui évalue les débits sanguins régionaux en mesurant les changements des niveaux d'oxygénation sanguine : elle offre une définition précise permettant de pouvoir établir une cartographie des

fonctions cognitives reliées à des structures anatomiques spécifiques, et aide à l'identification des structures et des réseaux fonctionnels qui peuvent être anormaux dans la schizophrénie.

Les progrès de l'imagerie cérébrale (PET et IRM fonctionnelle) ont permis de préciser les réseaux neuronaux attentionnels cités dans les modèles expérimentaux et de compléter les informations concernant la participation des structures cérébrales lors des tâches cognitives.

1. Alerte et orientation visuelle : rôle de l'Hémisphère Droit.

Une étude princeps de Posner ¹⁶² montre l'importance de l'hémisphère droit (HD) dans les phénomènes d'alerte et d'orientation visuo-spatiale.

Des patients cérébro-lésés, ayant des lésions acquises de l'hémisphère droit, ont des TR simples très allongés suite à la lésion, mais réussissent encore à améliorer leurs performances grâce à la présence du signal avertisseur. Ces résultats indiquent que l'alerte tonique est touchée par une lésion de l'HD mais pas l'alerte phasique.

Les études en imagerie ont permis de préciser ces résultats, et montrent, lors d'une étude de TR simple, une activation dans l'HD du gyrus cingulaire antérieur, du cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC), du lobule pariétal inférieur et des gyrus temporaux supérieur et moyen ¹⁹⁶. Lorsqu'un signal avertisseur précède l'apparition de la cible (alerte phasique), on retrouve les mêmes régions cérébrales activées que lors de la condition sans avertisseur, mais cette activation est plus étendue avec une activation du thalamus ²⁰³.

Le thalamus est aussi impliqué dans les phénomènes d'alerte car l'intensité de son activation est corrélée au degré d'éveil ²¹². Au fur et à mesure que la tâche avance dans le temps, on note une diminution de l'activité thalamique corrélée à l'augmentation des TR. Il semblerait qu'il se produise un mouvement de balance entre activité thalamique et activation de zones purement attentionnelles, le thalamus servant à l'induction des états préparatoires à l'attention.

Ainsi, le thalamus, le striatum et le cingulaire antérieur participent aux changements de niveaux d'éveil. Le thalamus a un rôle prédominant de régulateur du niveau cortical de l'éveil. Il est lui-même activé à travers des interactions entre le niveau thalamocortical et le niveau intrathalamique ¹⁵³.

Lors de l'orientation visuelle, trois étapes indispensables se succèdent : le désengagement de l'attention, une réorientation et un réengagement de l'attention vers une nouvelle cible (pour revue ⁶⁸).

Chacun des composants de l'orientation présente des supports anatomiques distincts. Le cortex pariétal est impliqué dans le phénomène de désengagement : en effet l'équipe de Posner ¹⁶⁰ a mis en évidence un déficit de désengagement chez les patients cérébro-lésés en pariétal droit. Le colliculus supérieur et le thalamus sont impliqués respectivement dans la capacité de réorientation et d'engagement (ou amplification) de l'attention, par l'intermédiaire du pulvinar pour le thalamus. Le lobe pariétal supérieur serait mis en jeu dans le désengagement attentionnel, et le cortex cingulaire et l'aire motrice supplémentaire sont activés lors de la phase de sélection et d'élaboration de la réponse motrice ⁹².

Pour illustration du modèle de Posner, voir annexe 5.

Ainsi, l'orientation de l'attention est organisée autour d'un centre attentionnel postérieur (cortex pariétal, colliculus supérieur, thalamus) qui permet une orientation spatiale et visuelle. Le système cholinergique participe aussi au processus d'orientation ⁶⁸. En effet, l'administration de scopolamine par voie générale ou localement dans les lobes pariétaux empêche chez le singe rhésus le désengagement de l'attention. Les données de la littérature sont en faveur de l'existence d'un système attentionnel propre à chaque hémisphère avec une dominance, là aussi, de l'HD ¹⁶⁴. Dans l'hypothèse de Mesulam, qui est confortée par les données de l'imagerie fonctionnelle, l'HD permettrait une orientation de l'attention dans les champs visuels Droit et Gauche, alors que l'HG ne le permettrait que dans l'HD. La capacité d'attention serait également la résultante d'une inhibition réciproque entre ces deux hémisphères cérébraux : le corps calleux permettrait la coordination des deux systèmes lors d'une focalisation de l'attention d'un champ visuel à l'autre ¹²⁹.

La littérature ne comporte que peu d'études en imagerie fonctionnelle lors d'épreuves d'orientation visuelle dans la schizophrénie. Le déficit de désengagement attentionnel observé par Posner ¹⁶³ depuis le champ visuel gauche est interprété comme un dysfonctionnement de l'aire pariétale droite, les patients cérébro-lésés en pariétal droit présentant le même type de déficit. Une étude de Sapir et al. ¹⁷⁶ apporte des résultats supplémentaires : elle objective chez des patients schizophrènes stabilisés sous traitement neuroleptique un TR plus rapide pour les cibles valides dans le champ visuel droit que dans le champ visuel gauche, lorsque le SOA (intervalle entre la première et la deuxième cible) est inférieur à 300ms. Des TR plus courts dans un hémichamp ont été décrits chez des patients cérébro-lésés présentant une lésion du

Frontal-Eye-Field, ces patients montrant un TR plus rapide dans l'hémichamp controlatéral à la lésion. Des anomalies cyto-architecturales de cette région ont été décrites chez les patients schizophrènes ; Sapir et al.¹⁷⁴ suggèrent à partir de ces données un dysfonctionnement du cortex préfrontal droit à l'origine des anomalies constatées.

2. Attention soutenue, conflit attentionnel et hypofrontalité.

Chez les sujets sains, les études en PET³³ et en IRM fonctionnelle⁶⁵ mettent en évidence une activation frontale et temporo-pariétale droite lors de la réalisation du CPT.

Les principales études d'imagerie montrent une hypofrontalité chez les sujets schizophrènes. Cette notion est proposée pour la première fois en 1974 par Ingvar et Franzen⁹⁵. Spence et al.¹⁸⁸ ont montré que les patients schizophrènes présentaient une hypofrontalité plus marquée lors d'une phase aiguë que lors de l'amélioration des symptômes, suggérant que l'hypofrontalité serait plus un marqueur état qu'un marqueur trait de la maladie. Cette hypofrontalité est mise en évidence lors de certains tests censés explorer le lobe frontal : en effet, une activation régionale anormale peut se révéler d'une manière plus efficace lors de la réalisation de tâches qui sollicitent spécifiquement ces régions. C'est le cas par exemple du test de Wisconsin mais aussi du CPT qui sollicitent les fonctions exécutives.

En ce qui concerne le CPT, une étude en PET-Scan³³ montre une diminution significative de l'activation physiologique du lobe frontal droit ainsi que des régions temporo-pariétales droites chez des sujets schizophrènes lors de la passation d'une épreuve de CPT dégradé. Volz et al.²⁰¹ ont retrouvé en IRM fonctionnelle, chez des sujets schizophrènes comparés à des sujets contrôles, une diminution de l'activation dans le cortex préfrontal droit, dans le cingulum droit et dans le thalamus gauche lors d'une épreuve de CPT. Une autre étude d'IRM fonctionnelle a montré cette même perte d'activation du lobe frontal droit lors de la passation d'une version du CPT chez les sujets schizophrènes comparativement à des sujets contrôles⁶⁵. Les études d'imagerie fonctionnelle montrent l'activation privilégiée du cortex frontal droit lors de la passation du CPT chez les sujets normaux. Ces mêmes études d'imagerie semblent donc confirmer les hypothèses d'un dysfonctionnement du cortex frontal et plus particulièrement du cortex préfrontal dans la schizophrénie.

Le test de Stroop a été un des plus étudiés dans la littérature lors d'études en imagerie fonctionnelle. Cette épreuve implique des fonctions attentionnelles exécutives (inhibition de

réponse, résolution de conflit attentionnel) mettant en jeu le cortex frontal (pour revue ¹¹⁹). Cependant, la littérature mentionne une grande variabilité de régions activées lors de la réalisation de ce test : cortex cingulaire antérieur, cortex préfrontal dorso-latéral, gyrus frontal inférieur, lobe pariétal inférieur, cortex prémoteur et putamen ²⁰⁴.

Chez les patients schizophrènes, les études en PET ou en IRM fonctionnelle ²¹⁶ démontrent que les patients ont une activité préfrontale réduite dans les conditions de conflit attentionnel par rapport aux contrôles, cette hypoperfusion étant corrélée à leurs faibles performances.

Weiss et al. ²⁰⁴ objectivent des anomalies d'activation cérébrale chez les patients présentant des performances proches de la normale au test de Stroop avec une hyper-activation du cortex cingulaire et une activation préfrontale bilatérale, alors que les sujets contrôles ne sollicitent ces régions que dans l'hémisphère droit. Ces résultats suggèrent que les patients doivent recruter plus de régions fonctionnelles pour exécuter la tâche avec la même efficacité que les contrôles. Ces activations importantes et diffuses sont considérées comme un processus compensateur.

Ces données sont en faveur d'un dysfonctionnement du cortex cingulaire antérieur dans la schizophrénie : ce dernier serait secondaire à des anomalies neuroarchitecturales et à une dysfonction des voies mésocorticolimbiques dopaminergiques ⁶⁸. En effet il semble que le système dopaminergique joue un rôle central dans la modulation des fonctions exécutives, l'administration de Bromocriptine (agoniste dopaminergique) étant associée à une amélioration des performances lors des tests de Stroop chez des patients présentant des lésions préfrontales ²¹⁶.

Les recherches en imagerie fonctionnelle dans la schizophrénie sont passées d'un modèle lésionnel à une vision incluant des dysfonctionnements des circuits neuronaux. Andreasen et al. ¹¹ montrent qu'une distribution anormale des fluctuations du débit sanguin cérébral reflète une altération de certains circuits, et entraîne « *une dégradation de la capacité à établir des priorités, à traiter et à produire des informations et à les transformer en pensées et comportements cohérents. Ce déséquilibre s'exprime par des symptômes positifs et négatifs* ». Cette notion de « dysconnectivité fonctionnelle » ou de « dysmétrie cognitive » se définit comme « *une perturbation de l'interaction entre les fonctions corticales, telles que l'initiation de la mémoire de récupération ou la mémoire de travail, et les fonctions cérébelleuses telles que le chronométrage et la mise en séquence, conduisant à de mauvaises connexions cognitives et une perturbation de la coordination fluide de l'activité mentale* ». L'hypoactivité

frontale observée ne serait donc pas un indice « lésionnel », mais plutôt l'indice d'une modification de l'harmonisation des connexions fonctionnelles entre plusieurs régions.

B. Attention et modèles intégratifs de dysfonctionnement cognitif de la maladie.

Nous avons vu de quelle manière les études concernant l'attention et ses déficits dans la maladie schizophrénique peuvent permettre de formuler des hypothèses sur les dysfonctionnements fonctionnels de la maladie. Au-delà de ces approches neuropsychologiques classiques, différents auteurs considèrent les troubles cognitifs comme des troubles fondamentaux de la maladie. Ils partent du postulat que la désorganisation de la pensée, les idées délirantes et les hallucinations, pourraient résulter à la base de dysfonctionnements cognitifs, et non l'inverse. Nous allons rapidement développer ces approches, et la place de l'attention dans celles-ci.

1. Principaux modèles intégratifs de dysfonctionnement cognitif

a) Trouble de la planification

La planification est une fonction intégratrice impliquant le cortex préfrontal qui assure la préparation, l'organisation temporelle et le contrôle de l'action. Elle consiste en la sélection des informations pertinentes, une inhibition des informations non pertinentes pour la réalisation de l'action, une représentation du contexte et une comparaison entre action planifiée (anticipation) et réalisée. Hardy-Bayle ⁸² et Widlöcher ²⁰⁸ proposent de relier certains symptômes schizophréniques à un trouble de la planification qui perturberait toute action nécessitant un ajustement entre plan et situation (ou contexte). Le trouble de cette fonction centrale s'exprimerait dans tous les secteurs, non seulement sur des fonctions cognitives complexes comme le langage ou la mémoire, mais également jusqu'aux niveaux de traitements perceptifs les plus élémentaires (attention et perception). Cette fonction intègre l'attention sélective, cette dernière témoignant d'une interaction entre plan d'action et organisation perceptive, le plan d'action guidant l'évaluation de la pertinence et la

représentation du contexte. Selon ces auteurs, le tableau de désorganisation clinique de la maladie serait la conséquence directe, sur un plan clinique macroscopique, de ce trouble cognitif intégratif.

b) Trouble du contrôle de l'action

Selon Gray et al.⁷⁷, la symptomatologie schizophrénique témoignerait d'une impossibilité d'utiliser les expériences en mémoire pour une optimisation de l'action en cours. Le modèle proposé est celui d'un « comparateur », chargé de mettre en relation les anticipations ou attentes générées à partir des représentations en mémoire, avec les informations perceptives actuelles issues de la réalité extérieure. Gray postule un dysfonctionnement primaire de ce comparateur. La situation ne peut alors pas être traitée activement en fonction des expériences en mémoire, la sélection des informations pertinentes dans l'environnement est atteinte. Une situation connue peut seulement être traitée comme une situation « nouvelle », sans enrichissement et intégration possible du traitement en fonction de l'expérience acquise. Il en résulte un trouble de la sélection des informations pertinentes et une désorganisation de l'action. Outre une explication possible des troubles de l'attention sélective, ce modèle propose une explication des mécanismes hallucinatoires, par une intrusion dans la pensée ou le discours de contenus en mémoire, incongruents avec l'action engagée (le contexte).

c) Trouble de la représentation de l'action

Frith en 1992⁷² propose un modèle général basé sur les théories neuropsychologiques de l'action. Ces dernières distinguent l'action volontaire, ou supervisée, de l'action automatique non intentionnelle. La symptomatologie déficitaire correspondrait à une altération de l'initiation de l'action volontaire, alors que la symptomatologie positive serait due à une désorganisation de l'action intentionnelle, secondaire à un trouble du contrôle de l'action. Ce dernier trouble dépendrait lui-même d'une anomalie de la représentation de l'action, ou « métareprésentation », capacité de représentation par le sujet de ses propres actes. Les données perceptives sont traitées et corrigées en fonction des plans d'action ; de ce traitement dépendrait la distinction entre les effets d'une action dans la réalité et les événements externes indépendants du sujet. En cas de perturbation de ce traitement de « métareprésentation » de l'acte, le sujet attribuerait à la réalité externe ce qui relève de son action, par exemple l'hallucination verbale qu'il produit. Ce trouble provoquerait ainsi des erreurs d'attribution de

l'acte, à l'origine de l'automatisme mental et du syndrome d'influence, où le sujet attribue à autrui le contrôle de sa pensée. La schizophrénie relèverait donc d'une dissociation fonctionnelle des actes et des intentions.

La désorganisation de la pensée (troubles de la pensée formelle, relâchement des associations, affects inappropriés) proviendrait d'un déficit d'inhibition des activités automatiques. Ce déficit d'inhibition existant chez les patients désorganisés est démontré expérimentalement par le test d'amorçage sémantique. On mesure l'effet d'amorçage sémantique en soustrayant le temps nécessaire pour identifier un mot associé (ex : *chat-souris*) du temps de réaction utilisé pour identifier un mot non associé (ex : *chat-lampe*). Plusieurs études montrent que les patients schizophrènes désorganisés présentent un effet d'amorçage sémantique plus important. Ce résultat permet de conclure à une hyperactivation des associations sémantiques chez ces patients. Autrement dit, la présence d'un relâchement des associations – manifestations symptomatiques des troubles du cours de la pensée – pourrait être expliquée par une activation trop importante de ces réseaux sémantiques. En outre, les déficits d'inhibition et d'attention sélective pourraient découler de cette hyperactivation sémantique.

D'après Frith ⁷², la symptomatologie positive serait comprise à partir d'une altération du contrôle de l'action. Comme nous l'avons vu, les études expérimentales de mémoire de la source (*source monitoring*) viennent appuyer cette théorie, mettant en évidence que les patients schizophrènes souffrant d'hallucinations auditives ont tendance à attribuer à une source extérieure les mots qu'ils ont eux-mêmes produits en pensée ¹⁸.

2. Place de l'attention dans les modèles intégratifs

Quel sens donner aux troubles de l'attention existant chez les patients schizophrènes ? L'une des premières hypothèses supposait un trouble du « filtre » attentionnel, opérant un tri parmi les informations sensorielles ⁷⁴. On a aussi proposé un déficit généralisé des capacités attentionnelles (diminution des ressources attentionnelles de manière générale) ou un défaut des processus contrôlés avec corrélativement défaut d'inhibition des processus automatiques. Cependant, processus contrôlés et automatiques sont interdépendants, sans qu'il soit toujours possible d'affirmer la nature première du trouble. De plus, l'opposition processus attentionnel contrôlé / automatique est relative et fonctionnelle, elle varie selon les conditions d'étude et reflète la modulation du fonctionnement cognitif en fonction de l'investissement d'attention, qui est variable selon la situation et la tâche.

On peut donc supposer qu'il s'agit plutôt d'une désorganisation fonctionnelle de cette modulation ou de ce contrôle attentionnel qui rendrait compte des anomalies observées. Plus qu'avec les troubles perceptifs (le « filtre»), les troubles attentionnels des patients schizophrènes sont plutôt mis en relation avec la désorganisation des réponses et avec un trouble de la sélection des programmes d'action (*pigeon-holding* de Broadbent ²⁹), donc de l'organisation ou de la planification de l'action dans certaines situations.

On a vu en particulier que les schizophrènes accompliraient correctement des tâches automatiques correspondant à des situations connues, mais présenteraient des difficultés dans des situations impliquant un ajustement ou une modification de stratégie de réponse, donc un « contrôle » nécessitant un coût attentionnel ⁸².

De plus, les patients schizophrènes présentent un trouble du « traitement du contexte », c'est-à-dire de l'exploitation différée dans le temps d'informations contextuelles lors de la reconnaissance ou du traitement sémantique d'un stimulus. C'est en effet par rapport à une représentation du contexte que s'opèrent la sélection des informations et l'organisation de la réponse. Ils montrent, par exemple, des difficultés dans l'interprétation d'ambiguïtés sémantiques dans une phrase ou la reconnaissance de cibles déterminées dans un contexte précis ⁴⁶. Or cette interprétation du contexte nécessite une participation attentionnelle ; l'attention sélective a ici un rôle particulier, étant impliquée dans les stratégies de sélection et d'inhibition d'informations et l'exécution d'un plan d'action.

Cependant le trouble attentionnel peut être interprété non comme un facteur causal, mais plutôt comme le corrélat d'un trouble plus général du traitement de l'information. L'évaluation de la pertinence des informations perceptives et la représentation d'un « contexte » situationnel dépendent d'un plan d'action, d'un but ; elles s'organisent en fonction d'anticipations et d'attentes (en un processus top-down...). Ces dernières guideraient la sélection et l'organisation des informations perceptives. L'attention sélective, perturbée chez le patient schizophrène, serait mise en jeu dans cette interaction.

C. Attention et vulnérabilité dans la schizophrénie

Une question fondamentale dans la schizophrénie est de savoir si les anomalies observées peuvent constituer un marqueur inhérent à la maladie schizophrénique, si ce marqueur peut exister chez des sujets à haut risque de schizophrénie (comme des enfants de sujets schizophrènes) ou chez des apparentés non schizophrènes (frères et sœurs, parents...). De plus les systèmes de classifications en psychiatrie et en particulier dans la schizophrénie, décrivent des troubles hétérogènes. Les phénotypes cliniques issus de ces classifications ne sont donc pas linéairement liés à des entités génotypiques, et la clinique en tant que telle a dû être réfutée en tant que phénotype, au profit de marqueurs dits « endophénotypiques », comme le sont certains troubles cognitifs. Il s'agit de stratégies alternatives, qui consistent en l'identification de phénotypes qui auraient une meilleure utilité pour les études génétiques.

Un endophénotype est donc un « sous-phénotype » permettant la dissection du phénotype clinique trop complexe pour les études génétiques. En effet, les gènes nécessaires pour produire des variations de ces traits doivent être moins nombreux que ceux impliqués dans une entité clinique.

Les marqueurs de vulnérabilité peuvent être de natures différentes : cliniques tels que les signes neurologiques mineurs (*Neurological Soft Signs NSS*), marqueurs d'imagerie cérébrale, ou encore marqueurs cognitifs.

1. Mode de transmission de la schizophrénie

L'hypothèse selon laquelle la schizophrénie pourrait résulter de l'altération d'un seul gène ne rend pas compte de la complexité du modèle génétique de la schizophrénie. Par ailleurs, l'hypothèse d'une hétérogénéité clinique, selon laquelle le phénotype « schizophrénie » pourrait relever de gènes uniques différents d'une famille à l'autre, n'est pas plus validée.

Sur le plan génétique, la schizophrénie est considérée actuellement comme pouvant appartenir à la classe des pathologies polygéniques à effet de seuil, comme l'athérosclérose ou l'hypertension artérielle, qui, comme elle, sont suspectées d'être des « maladies de civilisation » se développant dans certains éco-systèmes, suggérant des facteurs de risques : le phénotype ne devient cliniquement détectable que si la somme totale des risques dépasse un seuil situé le long d'un continuum.

Sur le plan biologique, il est probable que plus que les gènes eux-mêmes, c'est l'expression de ces gènes en ARN puis en protéines qui serait perturbée dans la schizophrénie, en réponse à des fluctuations de l'environnement. Chez des sujets fortement vulnérables sur le plan

génétique, la schizophrénie pourrait se révéler dans un environnement très peu perturbé, alors qu'un environnement très délétère serait nécessaire à l'expression d'un phénotype d'allure voisine sur un terrain génétique moins vulnérable.

Dans ce cadre théorique, la notion de « vulnérabilité » prend tout son sens.

2. Le concept de vulnérabilité

On considère aujourd'hui que la schizophrénie fait intervenir de nombreux gènes avec des phénomènes d'épistasie (interactions non additives entre les gènes), un certain degré de pléiotropie (effets divers d'un même gène) et des facteurs environnementaux. Prises isolément, les altérations génétiques impliquées dans la maladie pourraient être assez communes dans la population générale et ne causer que de très petites variations d'expression en l'absence d'interaction avec d'autres événements. Il est logique de ne pouvoir trouver que de très faibles corrélations entre chacun des gènes pris isolément et le phénotype catégoriel de schizophrénie. Il est donc nécessaire, pour augmenter les chances de mettre en évidence des liens entre des gènes et des expressions phénotypiques, de limiter la définition du phénotype à des caractéristiques élémentaires.

Ces caractéristiques peuvent d'abord être cliniques, s'inscrivant dans une approche non plus catégorielle mais dimensionnelle de la maladie : ainsi, grâce aux études de jumeaux, on a pu démontrer par exemple que la dimension « désorganisation » est corrélée à l'importance de la charge génétique ³⁶. Les gènes sous-tendant chacune des dimensions cliniques étant logiquement moins nombreux que ceux impliqués dans le phénotype « schizophrénie », cette approche pourrait faciliter l'identification des gènes.

Parallèlement à cette nouvelle approche clinique, ce souci s'est prolongé en une recherche de caractéristiques encore plus élémentaires, qui peuvent également être cliniques, mais aussi neurophysiologiques ou neuropsychologiques : ces caractéristiques transmissibles pourraient relever chacune d'un substratum génétique plus simple. Si l'on peut isoler dans une famille un effet biologique ou cognitif transmissible et lié à la maladie, ce dernier appelé « marqueur de vulnérabilité » ou « endophénotype » peut mener à un gène impliqué dans le phénotype « schizophrénie » lui-même.

Un marqueur de vulnérabilité est une caractéristique associée à la maladie, préexistante à la maladie, et augmentant le risque de la maladie ²¹⁹.

Il doit :

- Etre stable, c'est-à-dire présent chez les patients schizophrènes à tous les stades de la maladie ;
- Etre présent chez des sujets non schizophrènes mais reconnus comme à « haut risque » de développer la maladie : apparentés de premier degré ou sujets schizotypes.

Les marqueurs de vulnérabilité peuvent être de natures différentes : cliniques tels que les signes neurologiques mineurs (*Neurological Soft Signs NSS*, Krebs et al. 2000), marqueurs d'imagerie cérébrale (réduction du volume du complexe amygdalo-hippocampique ¹³⁶), troubles électrophysiologiques (troubles des mouvements de poursuite oculaire, potentiels évoqués), ou encore marqueurs cognitifs comme les fonctions exécutives, la mémoire de travail ou encore les troubles attentionnels.

Nous allons maintenant développer rapidement les différents modèles historiques de vulnérabilité dans la maladie, avant d'étudier la place des troubles attentionnels en tant que marqueurs potentiels de vulnérabilité.

3. Les modèles de vulnérabilité dans la schizophrénie

a) Modèle gènes-environnement classique de Meehl

Meehl ¹²⁷ est le premier auteur à proposer, en 1962, un modèle à partir de la notion de vulnérabilité à la maladie schizophrénique. Il définit chez les patients schizophrènes une organisation de la personnalité de type schizotype caractérisée par un trouble mineur des associations, une anhédonie, une ambivalence et une aversion pour les relations interpersonnelles. Cette personnalité serait sous l'influence principale de facteurs génétiques, et pourrait décompenser sous le mode d'une schizophrénie en fonction de certains événements de vie.

b) Modèle de Zubin et Spring

Ce modèle de vulnérabilité est le premier développé comme tel en 1977 ²¹⁹. C'est un modèle de vulnérabilité au stress. La santé ou la maladie seraient selon ces auteurs sous la

dépendance, chez un individu, de différents facteurs physiques et génétiques, socioculturels, éducationnels et économiques.

Les auteurs distinguent dans ce modèle trois types de marqueurs :

- Les marqueurs de vulnérabilité, ou *marqueurs-traits* : ils seraient identifiables chez les sujets schizophrènes avant même l'éclosion de la symptomatologie clinique, indépendants de l'évolution clinique, et d'origine génétique ou acquis au cours du neurodéveloppement. A l'opposé, il existerait des marqueurs « d'invulnérabilité » dont la présence chez des apparentés jouerait un rôle protecteur contre la survenue d'un épisode psychotique. L'apparition ou non d'un épisode psychotique dépendrait d'une interaction entre niveau de vulnérabilité individuelle, stressors et variables protectrices.
- Les marqueurs d'épisode, ou *marqueurs d'état* qui ne se manifesteraient qu'au cours d'une décompensation psychotique.
- Les *marqueurs résiduels* : ils se manifestent au cours d'une décompensation clinique, mais persistent après l'épisode et peuvent résulter de la maladie ou de facteurs extrinsèques (iatrogènes par exemple).

c) Modèle de Nuechterlein et Dawson

Nuechterlein et Dawson ¹⁴⁵ reprennent en 1984 le modèle précédent en dégageant 4 grands facteurs :

- Les facteurs individuels de vulnérabilité qui peuvent être stables (présents avant, pendant et après l'épisode), intermédiaires (toujours présents mais majorés par l'épisode) ou indicateurs d'épisode ;
- Les facteurs individuels protecteurs ;
- Les composantes protectrices de l'environnement (stratégies familiales de résolution de problèmes, soutien psychosocial) ;
- Des « stressors », comprenant événements de vie et contexte familial.

d) Approche endophénotypique et dimensionnelle

C'est le modèle actuel, développé entre autres par l'équipe de Weinberger ⁶¹. A un niveau basal, l'expression phénotypique est sous la dépendance de divers gènes de vulnérabilité qui combinent leurs effets et interagissent avec l'environnement. Celui-ci contribue à modifier

leurs effets, et donc affecte aussi le niveau syndromique. A un niveau intermédiaire, les gènes de vulnérabilité sont plus directement à la base de traits endophénotypiques, insuffisants en eux-mêmes pour porter le diagnostic catégoriel de schizophrénie, mais présents dans certaines dimensions cliniques ou infra-cliniques (biologique, cognitive). Enfin, les gènes modificateurs (par exemple, des gènes liés au sexe ou au tempérament) accroissent encore la variabilité du phénotype syndromique en interagissant avec les précédents facteurs : cela a pour conséquence une accentuation ou au contraire une atténuation du phénotype (gènes protecteurs).

Ces différents modèles, variant par certaines subtilités, mettent tous l'accent sur l'intérêt de rechercher des marqueurs chez des patients, mais aussi dans des populations considérées comme vulnérables (apparentés de premier degré, sujets ayant des scores élevés aux échelles de schizotypie...).

4. Les troubles attentionnels : des marqueurs de vulnérabilité

Les marqueurs de vulnérabilité permettent de faire le lien entre les symptômes cliniques et les facteurs génétiques. Devant l'hétérogénéité clinique de la maladie, les déficits neuropsychologiques apparaissent comme un moyen de sélectionner des sous-groupes plus homogènes de patients et d'identifier des susceptibilités génétiques individuelles en l'absence d'une expression symptomatique.

Pour Cornblatt et al.⁵⁰ les troubles de l'attention représentent une piste essentielle de la recherche de tels marqueurs de vulnérabilité. En effet, des « traits » cognitifs, et en particulier des troubles de l'attention sélective seraient présents chez les sujets schizophrènes en l'absence de symptomatologie clinique et chez des apparentés sains.

a) Le déficit d'attention soutenue comme marqueur de vulnérabilité

Le CPT est le test le plus utilisé dans la recherche de marqueurs attentionnels de vulnérabilité de la maladie. Les déficits au CPT, retrouvés chez environ 50% des sujets schizophrènes, sont stables et persistants en phase de rémission ; ces deux arguments en font une épreuve de choix pour la détection d'un facteur de vulnérabilité.

Des déficits ont été retrouvés chez les apparentés de patients schizophrènes^{110, 42} ainsi que chez des sujets schizotypes⁴². L'étude de Laurent et al.¹¹⁰ retrouve une plus grande corrélation entre déficit au CPT et dimension négative des échelles de schizotypie de Chapman qu'avec la dimension positive (*Perceptual Aberration Scale*, Chapman et al, 1978 ; *Revised Physical Anhedonia scale*, Chapman et Chapman, 1978 ; *Magical Ideation Scale*, Eckblad et Chapman, 1983 ; *Revised Social Anhedonia Scale*, Mishove et Chapman, 1985) . Une étude de Obiols et al.¹⁴⁷ a mis en évidence l'existence de troubles neurologiques fins, de déficits aux tests neuropsychologiques évaluant les fonctions frontales, de troubles du comportement et des interactions sociales, et un QI inférieur chez un groupe d'adolescents qui avaient été discriminés comme groupe à risque pour la schizophrénie, par leur seules performances au CPT. On peut penser que ces différentes anomalies cliniques et cognitives pourraient peut-être permettre le dépistage et le suivi des sujets à risque, avec bien sûr les précautions éthiques que ces démarches comportent.

b) Attention sélective, potentiels évoqués auditifs et onde P50

Nous avons vu que le modèle de l'attention sélective correspondrait à une fonction de filtre et de sélection de l'information perceptive²⁹. La perturbation de cette fonction chez les schizophrènes conduirait à une surcharge d'informations sensorielles : cette hypothèse a été étayée chez les patients par des études en électrophysiologie, qui démontrent des troubles de l'habituation à un stimulus non pertinent, un défaut de la réaction de sursaut ou de clignement²⁶ ainsi que l'atténuation de l'onde P50 lors du second stimulus auditif d'une paire identique.

L'onde P50 est une mesure neurophysiologique : il s'agit d'une réponse électroencéphalographique à un stimulus, qui se produit 50 ms après celui-ci. Le stimulus utilisé est le plus souvent auditif.

Chez le sujet normal, on observe une suppression de l'onde P50 lorsque 2 clics sont présentés avec un espacement temporel de 500 ms. Ce phénomène est dû à des mécanismes mentaux inhibiteurs (*sensori-gating* = filtre sensoriel).

Chez les patients schizophrènes, quel que soit le stade de la maladie, on montre un déficit de *sensori-gating*⁷¹ : la survenue de l'onde P50 n'est pas atténuée. Les apparentés de premier degré présentent également un déficit *sensori-gating*⁴³, ainsi que les patients ayant une personnalité schizotypique³⁴.

c) Posner et orientation visuo-spatiale : marqueurs de vulnérabilité

Dans notre prochain paragraphe, nous nous proposons de développer, arguments expérimentaux à l'appui, l'hypothèse du déficit de désengagement attentionnel observé par Posner dans la schizophrénie ¹⁶³ comme potentiel marqueur de vulnérabilité, par l'illustration du projet de recherche réalisé sur ce sujet en 2006.

D. Exemples de démarche de recherche : orientation visuo-spatiale et schizophrénie.

Nous présentons ici deux travaux de recherche clinique réalisés dans le domaine de l'orientation visuo-spatiale chez les patients schizophrènes et leur fratrie.

1. Présentation de l'étude : « Processus de préparation à l'action chez des patients schizophrènes et leur fratrie comparés à des témoins sains : recherche d'un marqueur de vulnérabilité de la maladie ».

Comme souligné plus haut (voir paragraphe II A), des anomalies de l'orientation visuelle et de l'alerte ont été observées chez des patients schizophrènes traités ⁵⁵ ou non traités ⁶. Ces deux populations de patients présentent en effet un déficit du désengagement attentionnel. Notre objectif, dans l'hypothèse d'un marqueur de vulnérabilité de la maladie, a été de montrer des anomalies du désengagement chez des frères et sœurs de patients schizophrènes en comparaison à des patients schizophrènes, eux-mêmes appariés à des sujets contrôles pour l'âge et le QI. Le désengagement attentionnel est observé tant lors de la survenue de mécanismes d'engagement désengagement et réorientation visuelle lors d'un paradigme élémentaire de type Posner, que lors de la création d'un « gap attentionnel » qui libère artificiellement la fixation visuelle. Dans cette étude nous cherchons à démontrer chez les fratries une atteinte de l'effet de facilitation du temps de réaction, qui est normalement induit par le gap attentionnel. Ce travail de recherche a été réalisé en 2006-2007, dans le cadre d'un

master 2, à l'unité INSERM U796 –Paris V (Pr Krebs) et au Centre d'Evaluation et de Recherche Clinique du SHU Sainte-Anne, sous la direction du Pr Olié, et l'encadrement scientifique du Dr Amado. L'intégralité du texte est jointe en *Annexe 4*.

Le paradigme choisi *Cued Target Detection Task CTD*, adapté de celui de Posner par Witte et al.²⁰⁸ évalue la détection précoce de stimuli attendus ou non attendus. Le sujet doit répondre le plus vite possible à une cible visuelle (une croix X) survenant sur un écran d'ordinateur : il fixe une croix centrale et la cible survient sur un des deux carrés périphériques, droit ou gauche. Avant l'apparition de la cible, une procédure d'indication (*cuing*) met en surbrillance un des carrés et permet de renforcer l'attente du sujet : la cible peut ainsi être attendue (lorsqu'elle survient dans le carré en surbrillance – la condition est valide), ou inattendue (lorsqu'elle survient dans le carré opposé - condition invalide). Elle survient soit simultanément (0 sec) soit après un intervalle variant de 150 à 1000ms après l'indice.

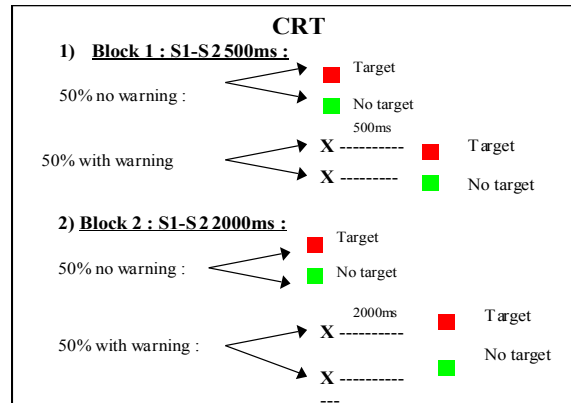
Dans cette étude on mesure les TR bruts dans chacune des conditions (valide, invalide, neutre, double indice) et on en extrait des index :

- «Index de validité» ou capacité à détecter un indicage (TR valide - TR invalide) ;
- «Coût attentionnel», soit le temps supplémentaire mis à détecter une condition non attendue (TR invalide - TR neutre) ;
- «Bénéfice attentionnel», soit le gain de temps à détecter un stimulus attendu (TR neutre - TR valide).

L'introduction d'une modulation de la fixation attentionnelle en créant une condition Gap (extinction du point de fixation 200ms avant l'arrivée de la cible) par opposition à la condition No-Gap (extinction du point de fixation simultanément à l'arrivée de la cible) permet de contraster la situation de maintien de la fixation à celle de libération de l'engagement attentionnel : la condition Gap raccourcit les TR chez les sujets sains. L'effet Gap est la différence sur les index et les TR entre la condition No-Gap et la condition Gap.

Par ailleurs, l'adjonction à ce paradigme du Choice Reaction Task (CRT) permet d'évaluer les phénomènes d'alerte et de préparation à l'action.

L'épreuve de Choice Reaction Task.



L'épreuve de Cued Target Detection Task (CTD) :

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (LZW)
sont requis pour visionner cette image.

Ce paradigme a été utilisé dans la schizophrénie, et des anomalies de l'orientation visuelle et de l'alerte ont été observées chez des patients schizophrènes traités⁵⁵ ou non traités⁶ : ces deux populations de patients présentent en effet un déficit du désengagement attentionnel. Notre objectif, dans l'hypothèse d'un marqueur de vulnérabilité de la maladie, a été de montrer des anomalies du désengagement chez des frères et sœurs de patients schizophrènes. Ceci peut être mis en évidence par le biais d'une atteinte de l'effet de facilitation du temps de réaction, qui est normalement induit par le gap attentionnel : en effet, « l'effet Gap » est la facilitation induite par la libération attentionnelle que constitue la situation de Gap sur les TR..

Trois populations ont réalisé le CTD ainsi qu'une épreuve de temps de réaction de choix (CRT) pour évaluer les processus préparatoires à l'action :

- 20 patients schizophrènes (DSMIV) stabilisés et traités par monothérapie antipsychotique ;
- 20 apparentés de premier degré, non psychotiques (fratries) ;
- 20 sujets contrôles appariés aux patients pour l'âge, le sexe et le niveau d'études.

Tous les sujets ont été évalués par la Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS), et la Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) évaluait la symptomatologie des patients.

La passation avait lieu le matin et durait 20 minutes.

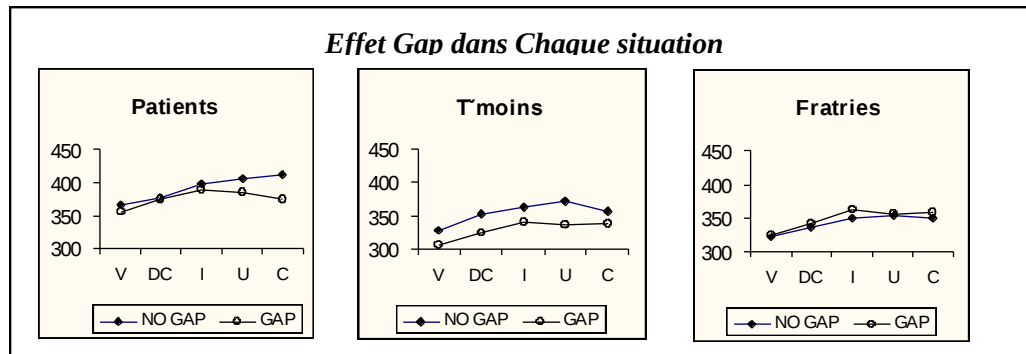
Descriptif des populations.

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (LZW)
sont requis pour visionner cette image.

Pour le CTD, les résultats ont été analysés séparément pour chaque condition Gap et No-Gap. Une ANOVA à deux facteurs (Groupe ; condition – valide, invalide, no cue et double cue) montre que les TR sont plus longs chez les patients que chez les contrôles en condition No-Gap ($F_{2,57}=2.78$ $p=0.07$). L'index d'alerte ne différait pas entre les groupes. Les TR étaient plus longs en condition invalide qu'en condition valide dans chaque groupe (pour Gap et No-Gap, $p \leq 10^{-4}$). Lors d'une analyse multivariée intragroupe, nous avons observé chez les fratries et les patients, par rapport aux contrôles, une disparition de l'effet Gap - par rapport à la condition No-Gap (témoins $p=0.003$, fratries $p=0.45$, patients effet gap présent seulement en condition sans indice *uncued* $p=0.049$). Nous observons également que l'index d'alerte et de préparation à l'action sont comparables pour les trois populations (CRT : index de préparation

à l'action différent de zéro dans les trois groupes $p \leq 10^{-3}$, CTD No-Gap : index d'alerte comparable entre les groupes).

Résultats : comparaison de l'effet Gap dans chaque situation.



Ce résultat nous permet de conclure à l'existence d'un déficit de désengagement attentionnel chez les patients et les fratries.

La disparition de l'effet Gap chez les patients et les fratries constitue un argument en faveur du choix du déficit du désengagement comme d'un marqueur cognitif de vulnérabilité génétique de la schizophrénie.

Chirio et al., Schizophrenia Research, en révision.

2. Interaction entre les réseaux attentionnels : orientation, alerte et contrôle exécutif. Protocole « ANT-I ».

Une méthode expérimentale a été développée pour permettre d'étudier les différents réseaux attentionnels et d'analyser en un même test l'interaction des réseaux attentionnels entre eux ⁶⁶. Il s'agit de l'Attention Network Test (ANT) qui donne une évaluation de l'efficacité des

réseaux d'alerte, d'orientation et de contrôle exécutif attentionnel, qui sont les trois réseaux attentionnels décrits par Posner ¹⁶⁴.

Les patients schizophrènes présentent des déficits de chacun de ces réseaux : déficits de l'alerte et de la sensibilité au signal avertisseur ²¹⁷, déficits de l'orientation attentionnelle ^{163, 55, 6}, et déficits du contrôle exécutif avec une sensibilité à l'interférence ¹¹⁹.

Le paradigme « ANT » consiste en la détection de la direction d'une flèche centrale horizontale, flanquée de flèches (*flankers*) pouvant dans certains cas indiquer des directions congruentes ou incongruentes. Certains essais comportent au préalable la survenue d'un indice d'alerte, et/ou d'un indice d'orientation visuelle.

L'étude de l'alerte est réalisée par la présence ou l'absence d'un indice auditif qui est un « bip sonore » 50ms avant la cible et prépare à l'arrivée imminente de celle-ci.

L'étude de l'orientation visuo-spatiale consiste en la présence ou non d'un indiçage spatial par une astérisque localisée au niveau d'une des deux localisations possibles de la cible. Un essai est en condition valide si la cible survient du côté de l'astérisque, et invalide si elle survient de l'autre côté.

L'étude du contrôle exécutif attentionnel se fait via l'observation du temps de réponse en situations congruentes ou non congruentes - flèche centrale dans le même sens, ou dans un sens opposé aux flankers.

L'étude de l'ANT dans la schizophrénie montre une atteinte du contrôle exécutif, de l'orientation, et un ralentissement global des TR, ceci chez les patients chroniques hospitalisés ²⁰² ou ambulatoires ⁷⁵. Cependant une étude récente de Nestor et al. en 2007 ¹⁴⁰ combinant ANT et tenseur de diffusion met en avant un défaut d'alerte chez les patients, mais pas de déficit de contrôle exécutif ; cette étude retrouve une réduction de volume du cortex cingulaire antérieur droit, confirmant son implication dans les troubles attentionnels du schizophrène.

Nous utilisons dans cette étude une version modifiée de l'ANT, l'ANT-I (Attention Network Test for Interactions développée par Callejas et al. en 2004 et 2005 ³⁵). Cette modification a pour but de pouvoir évaluer non seulement les déficits de chaque réseau attentionnel, mais d'étudier spécifiquement les interactions de ces différents réseaux. Deux éléments dans l'ANT-I sont différents de l'ANT :

- L'orientation visuelle est évaluée avec l'ANT-I en utilisant un indiçage non prédictif (50% de condition valide pour 50% de condition invalide), au contraire de l'ANT qui utilise 100% de condition valide ;
- L'alerte est évaluée dans l'ANT-I en utilisant un indiçage auditif, non visuel comme dans l'ANT, ce qui accentue l'indépendance entre les trois systèmes de mesure des réseaux attentionnels.

Dans l'hypothèse de marqueurs endophénotypiques de la maladie, nous avons cherché à mettre en évidence chez des patients schizophrènes stabilisés, comparés à des sujets contrôles, la part de chaque déficit attentionnel de chaque réseau et l'interaction des différents réseaux à l'aide de l'ANT-I dans le souci d'apporter plus de clarification aux données contradictoires obtenues avec l'ANT. De plus, notre étude a tenté d'étudier les liens entre troubles attentionnels et les symptômes cliniques.

Par ailleurs nous avons souhaité évaluer les performances à l'ANT-I de fratries de sujets schizophrènes, ce qui n'avait pas été réalisé jusqu'alors, ni avec l'ANT ni avec l'ANT-I.

Ce travail a été réalisé au sein des populations décrites ci-dessus lors de l'évaluation du CTD et du CRT (21 patients, 21 témoins, 21 fratries). Le déroulement de l'ANT-I avait lieu sur une période de 20 minutes le matin, après le CTD et CRT et une pause de 10 minutes. Les témoins ont été appariés aux patients en terme d'âge, de sexe, de QI (WAIS-R) et de niveau d'étude.

Nous avons trois situations expérimentales qui sont mixées et s'alternent au cours d'une même épreuve. Il existe 4 blocs d'essais. Chaque situation est reproduite sur 12 essais qui sont randomisés.

- Alerte présente ou absente par introduction d'indices sonores ;
- Indice d'orientation spatiale : valide, invalide ou absent ;
- Congruence ou incongruence.

ANT-I : Protocole expérimental.

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (LZW)
sont requis pour visionner cette image.

A partir des TR bruts de chaque condition sont calculés différents index :

- L'*alertness effect* (effet d'alerte) qui évalue la différence de TR « sans indice sonore/ avec indice sonore » ;
- L'*orienting effect*, qui évalue la différence de TR en situation invalide/situation valide ;
- Effet de congruence/incongruence ou *conflict effect* : la sensibilité au conflit, par la différence entre situation congruente et incongruente et qui met en jeu le contrôle exécutif.

La combinaison des trois situations et des trois populations est étudiée par une ANOVA ; le coefficient de corrélation de Pearson est utilisé pour étudier les liens entre index et variables cliniques. Par ce même biais sont étudiés les liens entre performances et QI.

Les résultats obtenus montrent :

- Un allongement du TR quelle que soit la condition chez les patients par rapport aux contrôles et aux fratries ($p=0.0024$) ;
- Un effet d'alerte (amélioration des TR par un stimulus sonore) plus important chez les patients par rapport aux fratries ($F_{(1, 40)}=4.46$; $p=.041$) et aux contrôles ($F_{(1, 40)}=6.80$; $p=0.013$), les performances restant en deça de celles des fratries et des contrôles ;

- Pas de différence significative entre les populations pour l'orientation ou le contrôle exécutif. En condition d'alerte, il existe des performances comparables entre les trois populations pour l'effet de conflit (c'est-à-dire la différence de RT entre congruence et incongruence).
- Une modulation de l'effet de conflit chez les patients par l'alerte et l'orientation visuelle : en condition alertée et orientée, les patients schizophrènes présentent un effet de conflit moindre que les contrôles ($F(1, 60) = 4.61$; $p = .0359$). En condition incongruente et valide, les patients présentent un effet d'alerte plus prononcé (66ms) que les fratries (29ms, $p = 0.0099$) et les contrôles (12ms, $p = 0.0002$).

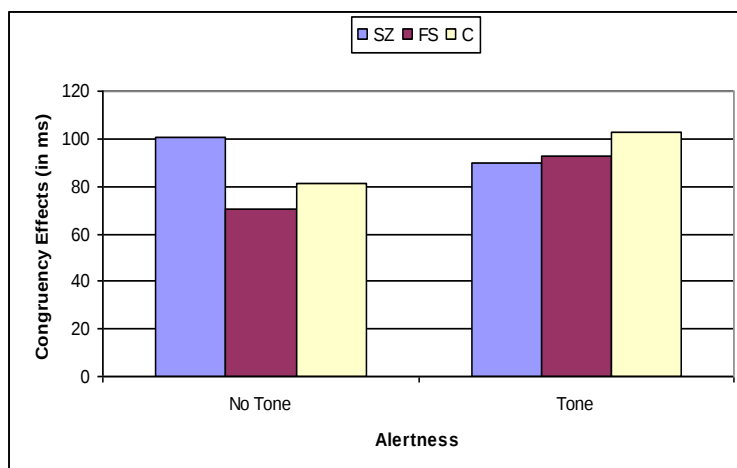
TR dans chaque situation et en fonction des conditions

—

De plus, l'ANOVA en modèle mixte montre une interaction entre congruence, alerte et groupe : en condition non alertée (*No tone*), l'effet d'interférence est plus important chez les

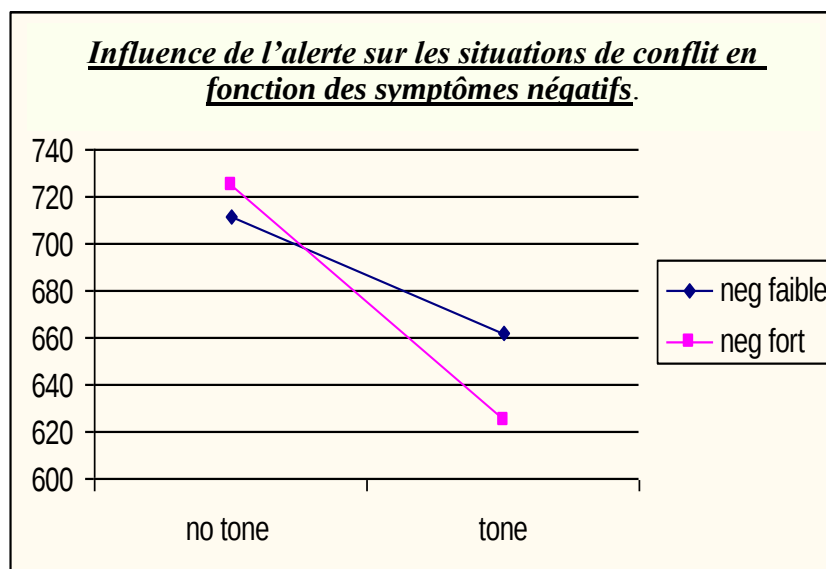
patients que dans les deux autres groupes ($F(1, 40) = 5.02$; $p = .031$), alors qu'en condition alertée (*Tone*), les 3 groupes ont des performances comparables.

Interactions entre congruence, alerte et groupe.



Concernant les corrélations entre les performances et le QI, nous observons en condition sans alerte (*No tone*) que l'effet de congruence est corrélé négativement avec le QI (WAIS-R) chez les patients ($r = -0.46$) et chez les fratries ($r = -0.54$). En condition *No tone*, les patients à QI bas présentent des TR plus longs que ceux à haut QI en condition incongruente, alors qu'il n'y a pas de différence en condition congruente. De même, chez les contrôles l'effet de congruence est corrélé négativement aux années d'étude ($r = -0.46$).

Concernant les corrélations avec la symptomatologie, nous observons que l'effet d'alerte en condition valide et congruente est corrélé positivement au sous-score négatif de la PANSS ($r = 0.52$). Par ailleurs, si l'on sépare les patients ayant une symptomatologie négative élevée par rapport à ceux ayant une symptomatologie négative faible, on s'aperçoit que l'effet d'alerte a une influence plus forte chez les patients ayant une symptomatologie négative prédominante.



Au total, nous observons chez les patients schizophrènes :

- Une plus grande sensibilité à l'alerte chez les patients par rapport aux contrôles et aux fratries ;
- Une absence d'atteinte du contrôle exécutif lorsqu'il est évalué de manière globale, avec un déficit cependant, mis en évidence en situation de non alerte ;
- Une modulation de la sensibilité au conflit par une situation d'alerte, conjuguée à l'engagement attentionnel. Cet effet additif peut même amener les patients à mieux résoudre la sensibilité à l'interférence que les contrôles et les fratries.

On ne retrouve pas de déficit chez les fratries non atteintes. Ce résultat peut être expliqué par un manque de puissance dû au faible nombre de sujets ou par le fait que les dimensions explorées ne sont que pas ou peu atteintes généralement dans les fratries ¹⁸⁵.

Deux perspectives directement utilisables pour la remédiation cognitive résultent de cette étude :

- L'observation d'une optimisation des performances en situation mettant en jeu le contrôle exécutif (congruence/incongruence) en condition d'alerte conjuguée à un engagement attentionnel suggère l'idée de recréer cette situation dans des exercices à visée de remédiation cognitive ;
- L'amélioration des performances en contrôle exécutif chez des sujets ayant une symptomatologie à prédominance déficitaire par des conditions qui renforcent la réactivité : c'est-à-dire l'alerte et le stimulus orienté, attendu (orientation attentionnelle en condition valide).

Amado et al., soumis à l'American Journal of Psychiatry.

IV. Vers de nouvelles pistes thérapeutiques

Les troubles cognitifs, et attentionnels en particulier, sont largement impliqués dans les dysfonctionnements sociaux et professionnels des patients schizophrènes : en effet ils sont considérés comme de meilleurs indicateurs de fonctionnement que les symptômes positifs ou négatifs eux-mêmes.

Le fonctionnement cognitif contribue de manière essentielle à la qualité de vie des patients ; il constitue bien souvent un sujet de plainte et représente donc l'une des cibles thérapeutiques de la maladie. De ce fait, il est essentiel de s'intéresser à l'action des thérapeutiques médicamenteuses sur cette fonction, et aux nouvelles approches thérapeutiques directement ciblées sur les difficultés cognitives.

A. D'une démarche psycho-sociale aux implications thérapeutiques

1. Chronicité et déficits attentionnels

La plupart des travaux qui étudient les corrélations entre syndromes cliniques et déficits attentionnels ont été effectués sur des populations de patients traités par neuroleptiques et ayant une longue durée de la maladie. L'effet d'un traitement chronique ainsi que l'influence des traitements neuroleptiques - classiques ou atypiques - sur les mécanismes cognitifs, sont à ce jour encore assez controversés. Toutefois, il est admis que les effets secondaires de certains traitements neuroleptiques, tels que les dyskinésies tardives, peuvent avoir une incidence sur les résultats aux tests cognitifs, en particulier sur les Temps de Réaction. Ce sont généralement les patients traités de façon chronique depuis de nombreuses années, en particulier par des traitements neuroleptiques classiques, qui souffrent de ce type d'effets secondaires. Outre la présence ou non d'un traitement, la durée de la maladie peut influencer sur les capacités cognitives ¹⁴⁶. Certaines altérations cognitives sont décelées dès les premières années de la maladie, et parfois s'accroissent dans les cinq premières années ¹³¹.

Heaton et al.⁸⁶, par le moyen d'une étude longitudinale avec des évaluations cognitives répétées sur des périodes de 3 à 7 ans, montrent que les déficits neuropsychologiques seraient plutôt des « marqueurs traits » de la maladie. En effet, les déficits sont non dépendants de l'épisode pathologique et les auteurs n'observent pas de détérioration des fonctions cognitives au cours de l'évolution de la maladie.

L'institutionnalisation pourrait également produire des déficits cognitifs par manque de stimulation intellectuelle, mais il est difficile d'en évaluer l'impact direct sur les altérations cognitives.

2. Attention et intégration psychosociale

Outre les trois dimensions cliniques que sont les syndromes positif, négatif et de désorganisation, l'une des caractéristiques cliniques principales de la schizophrénie est son évolutivité au cours de la vie, marquée dans la grande majorité des cas par un déclin psychosocial. Cette caractéristique centrale a été décrite dès les premières descriptions de Bleuler²¹ ou Kraepelin¹⁰⁷. Les difficultés d'intégration psychosociale sont nettement plus prononcées dans la schizophrénie que dans les autres formes de troubles psychiatriques chroniques¹⁷⁹.

On définit les indicateurs de fonctionnement, selon trois axes principaux :

- L'entourage social (famille, amis) ;
- L'accès à une activité professionnelle ;
- L'accès au logement autonome.

Alors que les symptômes positifs n'ont de bonne valeur prédictive pour aucune de ces composantes²¹³, la plupart des méta-analyses mettent en évidence que la mémoire verbale, l'attention ou la vigilance et le fonctionnement exécutif sont de bons indicateurs du fonctionnement social⁴⁵.

Les troubles attentionnels sont largement associés au déficit du fonctionnement social des patients. Plusieurs études se sont intéressées en particulier à la fonction d'attention soutenue : elle serait selon Green et al.⁸¹ associée à la capacité de résolution de problèmes sociaux. Prouteau et al.¹⁶⁶, sur 88 patients évalués en ambulatoire, mettent en évidence une corrélation forte entre fonctionnement social mesuré à l'aide de l'échelle Multnomah Community Ability Scale (MCAS), et scores en attention soutenue au CPT. Cette corrélation n'est pas retrouvée avec les autres dimensions cognitives. Les auteurs démontrent que dans une situation

écologique, les processus d'attention soutenue et de contrôle attentionnel sont indispensables à la réalisation d'activités quotidiennes, comme la capacité à gérer son argent, ainsi qu'à des aspects comportementaux nécessaires à la vie sociale comme l'observance médicamenteuse ou le contrôle des impulsions. L'équipe de Kurtz et al en 2005 ¹⁰⁸ confirme ces résultats en montrant une corrélation entre les déficits d'attention soutenue et des fonctions exécutives et le fonctionnement psychosocial évalué à l'aide du Quality of Life Scale QLS ⁸⁷. En longitudinal, à un an et 4 ans d'évolution, c'est l'attention soutenue qui est le meilleur prédicteur du fonctionnement psychosocial à long terme.

Ces déficits attentionnels sont donc de bons indicateurs des besoins actuels et futurs en matière de soutien et d'interventions psychiatriques ; ils sont essentiels à la qualité de vie des personnes schizophrènes. Les difficultés à se concentrer, à suivre une conversation, sont assez souvent un motif de plainte de la part du patient et de ce fait la possibilité d'une accroche thérapeutique de qualité.

B. Effets des médicaments antipsychotiques

Jusqu'il y a 15 ans, les traitements de la maladie schizophrénique avaient pour objectif principal d'agir sur les symptômes positifs. Depuis deux décennies, le développement des traitements antipsychotiques de nouvelle génération a permis une meilleure action sur les symptômes négatifs, et un intérêt accru pour l'action de ces antipsychotiques sur le fonctionnement cognitif des patients.

1. Attention et neuroleptiques classiques

Les premiers essais des neuroleptiques classiques, en particulier de la Chlorpromazine dans les années 1950 ont démontré une large action sur les symptômes cliniques et en particulier sur la symptomatologie positive. L'action sur les déficits cognitifs n'a pourtant été étudiée qu'assez tardivement. Les revues de Spohn et Strauss ¹⁸⁹, ou de Bilder et al. ²⁰ concluent que le traitement chronique par neuroleptiques conventionnels a des limites quant à son action sur les processus cognitifs. Des effets positifs ont cependant été notés dans le domaine de

l'attention sélective et de l'attention soutenue. En revanche, des effets négatifs existent au niveau moteur avec la présence de symptômes extrapyramidaux induits par ces thérapeutiques. En ce qui concerne l'alerte phasique, dans l'ensemble, les neuroleptiques classiques provoquent une absence d'effet, ou un allongement des TR simples.

Les études portant sur l'impact des neuroleptiques classiques sur les mécanismes d'orientation de l'attention confirment que le déficit de désengagement attentionnel est non restauré chez les patients schizophrènes traités ^{163, 194}. La question de la latéralisation du déficit a été évoquée comme pouvant être liée au traitement et en particulier à l'effet des neuroleptiques¹²².

En ce qui concerne l'attention soutenue, plusieurs études portant sur l'effet des neuroleptiques ont été réalisées à l'aide du CPT. Serper ¹⁸¹ a examiné les résultats au CPT de deux groupes de patients schizophrènes, l'un traité et l'autre non traité, à J1 et à J28 de la mise en place du traitement ; il utilise une version du CPT au cours de laquelle le sujet doit identifier une séquence de deux chiffres. Cet auteur ne retrouve pas de différence entre les patients traités et les patients non traités pour ce qui est du nombre d'erreurs à J1. Quatre semaines plus tard, les patients traités ont nettement amélioré leurs performances, rejoignant celles des sujets contrôles, contrairement aux sujets non traités dont les performances sont restées inchangées. Ce résultat sera confirmé par d'autres études qui tendent à conclure à une amélioration des résultats après la mise sous traitement, ainsi qu'à une corrélation avec une amélioration de la symptomatologie ⁶⁹. Cependant, dans ces différentes études, les performances des patients schizophrènes restent toujours significativement inférieures à celles des contrôles.

Avec une version plus complexe du CPT mobilisant plus de ressources en mémoire de travail, Epstein et al. ⁶³ ne retrouvent pas d'effet significatif des traitements neuroleptiques sur les performances des patients. Il semblerait donc que les traitements neuroleptiques typiques améliorent surtout le déficit d'attention soutenue lorsqu'il s'agit de détection de cible élémentaire, mais pas lorsqu'un maintien en mémoire est nécessaire.

Les études qui explorent l'effet des neuroleptiques traditionnels sur les troubles de l'attention dans la schizophrénie ont de nombreuses limites méthodologiques : absence de critères diagnostiques homogènes, absence de groupe contrôle approprié, attribution non randomisée des traitements, différences notables dans les doses utilisées, durée d'administration trop courte, manque de contrôle des traitements adjuvants, emploi d'épreuves sous forme parallèle

non équivalentes ou pour lesquelles un re-test crée un biais d'apprentissage, épreuves trop ou peu sensibles, délai de wash-out trop court chez des patients dits non traités, randomisation non effectuée....

Tous ces biais méthodologiques expliquent les résultats parfois contradictoires observés. Il est important de noter que dans la plupart des cas, les patients testés reçoivent généralement aussi des anticholinergiques. Il est possible qu'un effet dysmnésiant spécifique se surajoute aux effets cognitifs des neuroleptiques.

2. Attention et antipsychotiques atypiques

Les nouveaux traitements antipsychotiques développés depuis une vingtaine d'années sont caractérisés par le fait qu'ils induisent peu de symptômes extrapyramidaux, et apportent un bénéfice aux patients sur la symptomatologie négative. La liste des antipsychotiques atypiques, disponibles en France, inclut la Clozapine, la Risperidone l'Olanzapine et l'Aripiprazole. Il est à noter que l'Amisulpride, à dose inférieure à 600 mg, est dans certaines études, considéré comme un neuroleptique atypique. Les nouveaux antipsychotiques sont le plus souvent prescrits en première intention, à l'exception de la Clozapine qui reste essentiellement prescrite pour les patients résistants à plusieurs neuroleptiques. Plusieurs travaux mettent en avant une amélioration du fonctionnement cognitif des sujets sous antipsychotiques atypiques. Toutefois le bénéfice mentionné dans les premières années de développement a été tempéré depuis, et les études récentes s'accordent plus souvent actuellement sur l'effet non délétère de ces traitements sur la cognition, sans survenue d'effets secondaires extrapyramidaux et de leurs conséquences sur la motricité.

Zahn et al.²¹⁸ montrent, lors d'une épreuve de TR simple et de temps de réaction de choix explorant l'alerte et la préparation à l'action, que des patients schizophrènes chroniques testés sous placebo pendant une semaine puis retestés après amélioration clinique et six semaines de Clozapine, présentent des résultats comparables entre ces deux essais. Hong et al.⁹¹, chez des patients naïfs testés avant et après 8 semaines de Risperidone, n'observent aucune amélioration des performances à un test de temps de réaction simple à un stimulus visuel. Mais dans l'étude de Hong, les doses de Risperidone dispensées étaient relativement élevées et l'on considère qu'à plus de 6mg/jour, ce composé s'apparente pour les effets secondaires extrapyramidaux, à un neuroleptique classique. Dans une étude de Meltzer¹²⁸, deux

évaluations, avant et après 6 semaines de traitement par Olanzapine, ont été réalisées auprès d'un groupe de patients schizophrènes : lors de l'épreuve de TR simple, les patients améliorent significativement leurs performances après 6 semaines de traitement. Enfin, l'étude de Rollnik ¹⁷⁴ montre qu'il n'y a pas de différence entre les performances des patients sous neuroleptiques classiques et celles des sujets traités par antipsychotiques atypiques lors de l'épreuve de TR simple ou de TR de choix à court terme, après 3 mois de traitement. Pour autant, ces deux groupes ont des résultats significativement inférieurs à ceux des sujets sains. Daban et al. ⁵⁵ étudient les phénomènes d'alerte et d'attention sélective (*Choice Reaction Time ; CRT*) chez 13 patients traités par antipsychotiques atypiques comparés à 13 sujets contrôles, mais ne trouvent pas de déficit significatif de l'alerte dans cette population (l'index d'alerte calculé est non significativement différent entre les deux populations).

En ce qui concerne l'orientation visuelle, la même équipe de Daban et al. ⁵⁵ à l'aide du CTD ²¹⁰, montrent que ces patients ont des temps de réaction comparables à ceux des témoins. En revanche, le coût attentionnel, qui est le reflet du coût cognitif entraîné par le désengagement attentionnel, est plus élevé que celui des témoins, sans qu'il soit retrouvé de latéralisation hémisphérique du désengagement.

Au vu des résultats de cette étude, la seule ayant évalué à l'heure actuelle l'orientation visuelle chez des patients sous antipsychotiques atypiques, on peut penser que le déficit de désengagement persiste malgré le traitement mais ce résultat est à confirmer sur une population plus étendue.

En attention soutenue, Stip et al. ¹⁹² ont comparé l'effet de la Clozapine et celui de la Risperidone. Des patients, non traités lors d'une première évaluation, étaient revus après six semaines, puis après vingt-quatre semaines de traitement. Les résultats montrent une amélioration des performances (augmentation du nombre de cibles détectées et diminution du temps de réaction) après la mise sous traitement, quel que soit le type de traitement. A l'aide du CPT, Liu et al. ¹¹⁵ ont comparé deux groupes de patients schizophrènes, l'un traité par Haloperidol, et l'autre par Risperidone pendant douze semaines; les sujets étaient testés deux fois, une première fois après une période d'une semaine de suspension de tout traitement, et une seconde 12 semaines après la prise de l'un ou l'autre traitement. Les performances des sujets sous Risperidone ne différaient pas de ceux sous Haloperidol. En revanche, Harvey et al. ⁸⁴ ont montré une amélioration des performances au CPT au sein d'un groupe de patients évalués une première fois sous Haloperidol puis une deuxième fois après quatre semaines de

Risperidone. On peut, au vu de ces résultats, postuler un effet supérieur de la Risperidone sur l'attention soutenue que celui de l'Haloperidol. A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à ce jour à l'influence de l'Olanzapine sur le CPT.

Dans le domaine de l'attention divisée enfin, Rollnik et al. ¹⁷⁴, lors d'une comparaison de patients chroniques traités par antipsychotiques (durée moyenne de traitement : 3 mois) classiques ou atypiques n'observent aucune différence entre ces deux types de traitements, alors que ces deux groupes se différencient du groupe de sujets sains par de moins bonnes performances. L'étude de Daban et al. ⁵⁶ compare les résultats à une épreuve d'attention divisée de trois populations : sujets schizophrènes avec une durée de la maladie de moins de 2 ans traitée par neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques à dose stable, un groupe de sujets non traités, et une population contrôle. Les résultats ne mettent pas en avant de différence significative entre sujets traités et non traités, quel que soit le traitement ; les deux populations de patients présentant des troubles de l'attention divisée (TR significativement plus lents) par rapport aux sujets contrôles.

Ainsi, l'ensemble de ces études donne des résultats intéressants mais parfois contradictoires. Pour ce qui est de la Clozapine, si elle semble améliorer l'attention sélective ainsi que la mémoire de travail ³², ses effets sur les fonctions attentionnelles simples et sur les fonctions exécutives sont peu clairs ²¹⁸.

L'effet de la Risperidone sur la mémoire de travail et les fonctions exécutives est positif ⁸⁰, tandis qu'il n'est pas évident pour l'alerte ⁹¹ et l'attention sélective ¹¹⁶.

Enfin, l'Olanzapine semble avoir un effet positif sur l'alerte simple ¹²⁸, sur la mémoire de travail et sur les performances au WCST (après 12 mois de traitement seulement) ¹⁶⁸, mais trop peu d'études ont été réalisées pour qu'une conclusion définitive puisse être établie.

3. Attention et autres psychotropes

a) Les traitements anticholinergiques

Les données de la littérature traitant des effets des anticholinergiques sur les performances des patients schizophrènes, montrent essentiellement des altérations de la mémoire : les traitements anticholinergiques interfèrent avec l'apprentissage et la mémorisation chez les

sujets sains et chez les patients cérébrolésés ¹⁷⁰. Tracy et al. ¹⁹⁸ ont montré, chez 38 patients schizophrènes, que les altérations lors de tâches d'inhibition (Stroop) et de mémoire à court terme sont corrélées à un dosage sanguin élevé d'anticholinergiques.

b) Les antidépresseurs

Une revue de la littérature concernant les effets cognitifs des antidépresseurs ⁷ met en avant différents profils. Chez les sujets sains, les antidépresseurs ayant une activité anticholinergique importante (essentiellement les tricycliques) semblent les plus sédatifs, et ont des effets délétères sur les fonctions attentionnelles ; c'est également le cas des molécules ayant une activité antihistaminique. L'amitriptyline ralentit les TR, et diminue les performances au test de Stroop ; la miansérine a un effet délétère sur l'alerte ⁹⁰. En revanche, les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (paroxétine, fluoxétine) et les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO) n'ont pas montré d'effets particulier sur les fonctions attentionnelles ⁸⁹. La sertraline montrerait un effet pro-attentionnel à des tests d'alerte (CRT), mais ces résultats sont discutés ⁹⁰.

Chez les patients déprimés, les altérations cognitives ne sont pas modifiées par la paroxétine mais seraient améliorées par la reboxétine, avec notamment une réduction des TR ⁶⁷.

c) Les thymorégulateurs

Le lithium a été surtout exploré en prise chronique. Toutes les études s'accordent pour décrire une lenteur à l'intégration des informations et, au niveau attentionnel et moteur, un allongement des TR ¹⁹⁰. Un protocole utilisant un paradigme de saccades oculaires comparant les performances de sujets sains, recevant lithium ou placebo en double aveugle, ne met pas en évidence d'effet de la molécule sur l'alerte ou la mémoire de travail, alors que le dosage proposé était suffisant pour entraîner des effets thyroïdiens ; cependant le lithium entraînerait un défaut d'anticipation des saccades prédictives ⁵. Il a aussi été décrit des altérations cognitives (mémoire et attention) chez des sujets contrôles et des patients épileptiques, lors de l'administration de carbamazépine ou valproate de sodium (revue : ³¹).

d) Les benzodiazépines (BZD)

Une étude réalisée chez le sujet sain a montré que l'administration de BZD, en aigu, diminue la vitesse des saccades oculaires et le TR à une tâche de reconnaissance ²⁰⁰.

Chez les patients schizophrènes, une étude récente a montré un allongement de la latence chez les patients schizophrènes traités par BZD comparés à ceux sans BZD, lors d'une tâche d'attention sélective ¹³⁵.

e) Les hypnotiques non benzodiazépiniques

Lors d'une épreuve de mouvements oculaires incluant un paradigme de gap (la cible centrale s'éteint 200ms avant la survenue de la cible périphérique) et d'overlap (la cible centrale est encore allumée lorsque la cible périphérique survient), permettant de mesurer le désengagement attentionnel, Bocca et al. ²² ont montré qu'une seule prise de zopiclone (7.5 mg) engendrait un ralentissement de la latence oculaire lors du paradigme d'overlap et non pas lors du paradigme de gap, suggérant une action de la zopiclone sur le maintien de la fixation attentionnelle.

f) L'hydroxyzine

Parfois justifiée dans le traitement du parkinsonisme induit par les neuroleptiques, elle permet une meilleure tolérance du traitement. Les antihistaminiques sont aussi des hypnotiques relativement sûrs utilisés comme anxiolytiques. A faible dose (10 mg), leurs effets sur les performances à un temps de réaction de choix semblent nuls chez les volontaires sains ¹⁸².

Ces travaux montrent que le recrutement de patients pouvant participer à des études neuropsychologiques doit être très restrictif quant aux traitements autorisés.

C. Les Thérapies de Remédiation Cognitive

1. Qu'est-ce qu'une Thérapie de Remédiation Cognitive ?

La Thérapie de Remédiation Cognitive (TRC) est un outil thérapeutique qui s'apparente aux techniques thérapeutiques rééducatives. Elle est de plus en plus employée dans le traitement de la maladie schizophrénique, et complémente les thérapeutiques classiques médicamenteuses et psychothérapiques. L'intérêt de développer ce type de thérapeutiques réside dans l'importance du handicap résiduel existant chez les patients schizophrènes et des conséquences psychosociales qui sont engendrées, malgré l'efficacité des traitements médicamenteux. En effet, l'ensemble des professionnels s'accorde à reconnaître que réussir à soigner la maladie ne peut se limiter au fait de réduire la fréquence, l'intensité et la durée des symptômes positifs : une approche plus complète, dont le but est de réduire l'incapacité, s'avère indiquée dans la plupart des cas. Les thérapies de Remédiation Cognitive prennent ainsi logiquement une place grandissante dans le traitement de la maladie. Elles constituent en effet une réponse à l'implication des facteurs cognitifs dans le développement et le maintien des symptômes cliniques, et à l'observation évidente qu'une altération cognitive est en rapport avec un fonctionnement communautaire médiocre et une réponse limitée aux interventions psychosociales. Comme l'atteste la conférence de consensus tenue en Janvier 2003 à Paris : ces thérapies « *doivent être mises en place dès la phase initiale de la maladie pour le patient et son entourage* »...il « *faut favoriser la recherche et l'évaluation dans ce domaine* » (Pour la Recherche, Bull Fed Fr Psychiatrie, 2003 ; 36 :27).

Ces techniques de remédiation cognitive sont à distinguer du champ des Thérapies Cognitivo-Comportementales ; leur objectif est que le patient parvienne par un travail cognitif à une meilleure gestion de ses symptômes. On les distingue en particulier des méthodes de réhabilitation psychosociale, dans lesquelles les tâches de la vie courante sont apprises et réapprises grâce à des jeux de rôles et à des exercices en milieu naturel, et des techniques psychoéducatives destinées à apporter aux patients une meilleure connaissance de leur maladie. Toutefois, certaines techniques de remédiation cognitive telles que l'Integrated Psychosocial Treatment (IPT de Brenner et al, 1992 ²⁷), sont enrichies de volets comportementaux permettant une action sur la réhabilitation et la réinsertion. Nous ne développerons pas dans ce travail les approches psychosociales et comportementales.

Les thérapies de remédiation cognitive exercent une action directe sur un déficit cognitif ciblé (attention, mémoire ou fonctionnement exécutif) ; par définition, elles n'ont pas pour objectif d'avoir une action sur les symptômes. Il faut agir sur des déficits prédéfinis, pour rendre les patients plus efficaces dans la réalisation de certaines tâches, soit directement sur le déficit-cible, soit en permettant au patient de développer des compétences alternatives. Les déficits cognitifs observés diffèrent grandement d'un patient à l'autre. Il est de ce fait important que les programmes soient autant que possible individualisés, conçus selon la nature des déficits de chaque patient: au préalable, une évaluation neuropsychologique détaillée et complète est, de ce fait, souhaitable.

Ces techniques de TRC sont depuis de nombreuses années utilisées dans le domaine de la recherche, et beaucoup plus récemment en pratique clinique.

La TRC repose sur l'utilisation d'exercices qui sont proposés aux patients de manière répétée, et dont la difficulté augmente progressivement, le but étant de stimuler chez les patients les fonctions cognitives déficientes. La durée du traitement, la présence ou non de séances d'entretien dépendent des besoins de chaque patient, ainsi que des centres. Les séances peuvent être réalisées de manière individuelle, en tête-à-tête avec un soignant formé aux techniques (psychologue, infirmier ou médecin), ou encore en groupe. L'outil informatique est fréquemment utilisé, avec accompagnement actif de l'expert. Les exercices sont toujours présentés de manière didactique et progressive, en ayant soin d'éviter de mettre le patient en situation d'échec et en valorisant ses réussites. Un programme de remédiation cognitive efficace doit comporter un étalement des séances sur un temps suffisamment long (6 mois en moyenne) pour que cela ait une chance de modifier profondément le fonctionnement cognitif du patient.

Lors des débuts des pratiques de remédiation, on s'intéressait exclusivement à rechercher une amélioration des performances dans les tâches entraînées, sans se préoccuper du retentissement sur la vie quotidienne ou sur la symptomatologie. L'exemple classique est l'utilisation, à visée de remédiation cognitive, du Wisconsin Card Sorting Test (WCST) : cette épreuve d'appariement de cartes selon la forme ou la couleur selon une stratégie non explicitée au patient, explore et entraîne principalement les fonctions exécutives préfrontales. La plupart des études montrent une amélioration des performances au WCST ; les études plus récentes mettent en évidence également un bénéfice significatif sur le fonctionnement social et la qualité de vie en terme d'estime de soi ²¹⁵.

Depuis une dizaine d'années, se sont développés différents programmes élaborés de TRC, consistant en une combinaison d'exercices différents. Ces programmes sont utilisés dans différents centres en France.

2. Les différents programmes

Trois principaux programmes sont utilisés en langue française : l'Integrated Psychosocial Therapy (IPT), le programme RehaCom, et le programme RECOS.

a) Integrated Psychosocial Therapy (IPT)

Ce programme fait figure de pionnier avec un recul actuel de plus de 25 ans. C'est en 1976 que Dieter Brenner a débuté à Mannheim ses travaux sur l'IPT. Il publie dès 1980 la première ébauche, puis en 1987 les premiers résultats importants. Le programme est traduit en français en 1998 par l'équipe de Pomini (selon ²⁸). Il se compose de six modules d'intervention de complexités croissantes, qui peuvent être employés soit de manière autonome, soit de façon articulée, en respectant alors la chronologie proposée. Le traitement débute par une phase orientée vers la remédiation cognitive avec des exercices ciblés sur l'attention, la mémoire, le raisonnement, la perception et la communication, puis il se poursuit par une phase d'entraînement aux habiletés sociales incluant la gestion des émotions et la résolution de problèmes interpersonnels.

Cette chronologie repose sur l'hypothèse théorique selon laquelle les troubles cognitifs et biologiques de base, reflets de la vulnérabilité psychobiologique du patient schizophrène, influent de manière négative sur les aspects plus macroscopiques du comportement (émotions, activités, mode de relations interpersonnelles...). Dans le programme IPT les modules thérapeutiques sur les fonctions cognitives de base (attention, mémoire...) précèdent des modules d'intervention ciblés sur les comportements ou les compétences sociales. Nous développerons exclusivement dans ce travail les trois premiers modules, clairement orientés vers la remédiation cognitive.

Les séances ont lieu en groupes de nombre variable selon les centres.

Le premier module de différenciation cognitive débute le programme, avec des exercices relativement ludiques focalisés sur l'attention sélective, la mémoire à court terme, le répertoire langagier et le raisonnement logique simple. Le deuxième module est centré sur la

cognition sociale, il vise à corriger la tendance des patients à interpréter de façon erronée certaines situations de la vie courante : le but est d'aider le patient à considérer non plus un ou deux détails d'une situation pour en déduire une interprétation, mais à décoder l'ensemble de la situation sur la base d'un plus grand nombre d'informations. Enfin, le troisième module de ce groupe est intitulé « communication verbale », et consiste en plusieurs exercices de plus en plus complexes, partant de la répétition de phrases lues à haute voix jusqu'à la construction d'une conversation complexe autour d'un thème choisi. Ce sont les aspects cognitifs de la conversation qui sont travaillés, plus que les aspects affectifs, même si l'investissement personnel demandé est supérieur aux modules précédents.

Les évolutions récentes de ce programme intègrent des exercices à domicile, ainsi que des « sorties d'intégration » et des séances de relance proposées régulièrement après la fin du programme lui-même.

De nombreuses études se sont intéressées aux effets bénéfiques de l'IPT : son utilisation améliore les capacités d'encodage et le fonctionnement exécutif, respectivement associés à une amélioration de l'autonomie personnelle et des relations interpersonnelles ¹⁵⁴. Une méta-analyse récente, portant sur 1393 patients dans 30 études indépendantes ¹⁷², montre que ce programme entraîne un meilleur fonctionnement neurocognitif, psychosocial et une diminution des symptômes aussi bien positifs que négatifs, par rapport à une prise en charge institutionnelle classique. Les auteurs de cette méta-analyse concluent que l'association TRC - réhabilitation psychosociale a un effet synergique, par rapport à l'utilisation séparée de chacune de ces deux formes d'intervention.

Ce programme reste précurseur d'une démarche d'intervention directement inspirée de la recherche neuropsychologique et psychosociale dans la schizophrénie.

Nous nous intéresserons plus particulièrement au premier module de l'IPT dans le cadre de notre illustration clinique.

b) Rehacom®

Ce programme était initialement destiné à la rééducation neuropsychologique de patients cérébro-lésés (selon ⁴⁴) . Il s'agit d'un programme de TRC par entraînement assisté par ordinateur : cette présentation permet un entraînement cognitif hiérarchisé et standardisé, c'est-à-dire ajustable au niveau du patient, et qui permet un feedback précis et immédiat. L'interface est attrayante, le sujet réalisant les tâches demandées à l'aide d'un panneau de contrôle qui comprend quelques touches et une manette. Il est économique en termes de

« temps soignant » et adapté aux patients craignant d’être confrontés à un « jugement » d’un examinateur, le feedback de l’ordinateur étant ressenti comme plus neutre.

Le programme est constitué de 10 à 20 séances d’entraînement de 4 fonctions cognitives : l’attention/concentration, la mémoire topologique, le raisonnement logique, et les fonctions exécutives. Différents modules spécifiques entraînent ces différentes fonctions en proposant plusieurs niveaux de difficultés.

L’efficacité de RehaCom[®] dans le traitement des déficits cognitifs des patients schizophrènes a été démontrée par Pfleger en 1996 (selon ⁴⁴) chez 14 patients stabilisés, avec une amélioration significative des fonctions ciblées par rapport au groupe de 14 patients ne bénéficiant pas de RehaCom[®]. Une étude chez 30 patients ⁴⁴ confirme l’efficacité thérapeutique de ce programme sur le plan clinique et thérapeutique : toutes les fonctions entraînées sont significativement améliorées (attention, mémoire, fonctions exécutives). Par ailleurs, les auteurs montrent une amélioration significative du niveau fonctionnel mesuré par des évaluations psychosociales standard : évaluation de la capacité de résolution de problèmes interpersonnels (Assesment of Interpersonnal Problem-Solving Skills, AIPSS ⁵⁸), et échelle d’autonomie sociale (Social Autonomy Scale EAS ¹⁹¹). Enfin ils mettent en évidence une amélioration des symptômes cliniques de la maladie schizophrénique à la PANSS tant sur le plan des symptômes positifs, négatifs ou de psychopathologie générale. Toutefois une étude randomisée contre prise en charge non spécifique, ou contre un autre programme de remédiation, n’a pas encore été effectuée.

c) RECOS (programme de remédiation cognitive pour jeunes psychotiques)

Ce programme, développé à Lausanne depuis 2002 par P.Vianin, s’inspire de la Cognitive Remediation Therapy de Delahunty et Morice ¹³³. Il s’adresse aux jeunes patients schizophrènes, et comprend des cibles symptomatiques.

En effet, les déficits cognitifs ciblés par ce programme sont choisis en fonction des modèles intégratifs de dysfonctionnement cognitif des patients souffrant de schizophrénie, que nous avons détaillés dans un précédent chapitre, selon lesquels les symptômes cliniques proviendraient de troubles cognitifs primaires. En particulier RECOS est basé sur le modèle de Frith ⁷² qui postule un déficit d’inhibition des activités automatiques chez les patients désorganisés, et un trouble de mémoire de la source dans les hallucinations et le syndrome

d'influence. Ces données permettent un support théorique pour mieux cibler la prise en charge des patients en fonction non seulement des déficits cognitifs observés, mais également en fonction des symptômes prédominants.

Une phase d'évaluation des fonctions cognitives précède la remédiation : on évalue par le biais de différents tests la mémoire de travail, l'attention sélective, la mémoire verbale, l'attention visuo-spatiale et les fonctions exécutives. Des questionnaires cliniques complètent cette évaluation, pour cerner les répercussions fonctionnelles des troubles sur la vie quotidienne du patient. Une séance initiale de psychoéducation et de réflexion sur les objectifs à cibler par la TRC précède les séances de remédiation cognitive.

Le programme RECOS comprend 5 modules d'entraînement : raisonnement, mémoire et attention visuo-spatiales, mémoire de travail, attention sélective. Chaque module comprend des exercices « papier-crayon » et un CD-Rom interactif permettant d'enregistrer l'évolution des résultats et un feed-back en temps réel. Dans l'ensemble des modules, les stratégies de résolution de problèmes sont particulièrement travaillées avec le patient. Au terme de ces modules d'entraînement, une évaluation cognitive et clinique similaire à l'évaluation initiale est réalisée.

d) Les Thérapies d'adaptation cognitive.

Nous distinguerons les TRC d'un autre modèle de réhabilitation cognitive qualifié de « Thérapie d'Adaptation Cognitive », dans lequel les déficits cognitifs sont indirectement ciblés au travers d'interventions compensatoires visant à modifier l'environnement du patient et lui permettre ainsi de contourner ses déficits.

Des dispositifs expérimentaux d'orthèses cognitives, par exemple des agendas électroniques, voire des « appartements intelligents » ou « health smart homes »¹⁹³, sont développés, pour l'instant de manière exploratoire, pour les patients dont les déficits ne permettent pas l'intégration dans un programme de remédiation cognitive au sens propre.

D. Remédiation cognitive et attention.

1. Modèles de remédiation attentionnelle

Nous avons vu que les TRC se focalisent souvent sur des processus cognitifs complexes, tels que la résolution de problèmes, le raisonnement abstrait et la planification²⁷ ; cependant pour les patients atteints de troubles élémentaires de l'attention, ces thérapeutiques peuvent être insuffisamment efficaces, voire surstimulantes. De plus, il y a une hétérogénéité dans les troubles attentionnels présentés par les patients : pour certains, les troubles de l'attention soutenue peuvent être vus comme une forme de déficit s'intégrant à une symptomatologie négative, alors que pour d'autres patients ils peuvent être le résultat de l'interférence de symptômes tels que les hallucinations et les symptômes obsessionnels. Quoi qu'il en soit, les troubles attentionnels chez certains patients schizophrènes sont souvent si sévères qu'ils sont prédictifs de la participation et du bénéfice tiré par les patients des traitements cognitifs et psychosociaux⁸¹. Certaines équipes ont développé des techniques de remédiation centrées sur les déficits attentionnels, permettant pour certains d'améliorer l'attention portée aux exercices de remédiation et de réhabilitation, et pour d'autres d'avoir une action sur la symptomatologie.

a) Test d'écoute dichotique en remédiation cognitive

Spaulding et al. en 1986¹⁸⁷ ont démontré qu'on pouvait se servir de l'épreuve d'écoute dichotique - utilisée en psychopathologie expérimentale pour évaluer l'attention sélective - en la modifiant, pour en faire une intervention thérapeutique pour les patients schizophrènes distraits par des hallucinations auditives. Plutôt que d'utiliser simplement cette tâche (dans laquelle le patient doit répéter les mots entendus à droite en ignorant ceux entendus à gauche) pour déterminer si une personne présente un déficit d'attention sélective, cette technique est employée pour aider les patients à mieux ignorer leurs hallucinations auditives. Leur étude de cas démontre que l'amélioration à la tâche d'écoute dichotique va de pair avec une capacité à « ignorer » les hallucinations auditives ; ainsi le fonctionnement global est nettement meilleur. L'étude de cas plus récente rapportée par Silverstein et al. en 2004⁸⁵ confirme et complète le résultat de Spaulding. Un patient souffrant d'hallucinations acoustico-verbales handicapantes, ayant bénéficié de 25 séances sur une période de 8 semaines d'entraînement à l'écoute

dichotique, a présenté non pas une baisse de la fréquence de ses hallucinations auditives, mais un moins grand nombre de réponses actives aux hallucinations et aux stimuli internes. Il s'est montré selon les auteurs d'une plus grande efficacité sociale, présentait à l'issue des séances une charge anxieuse nettement diminuée, et de meilleures habiletés en entretien. Des stratégies de généralisation ont été utilisées à la suite, afin de permettre au patient de choisir des méthodes de distraction à utiliser lorsque les hallucinations auditives commençaient à gêner son quotidien (parler à un ami, s'engager dans une activité, écouter de la musique sur une cassette). Une bande-son personnalisée a également été montée pour lui, avec des stimuli cibles présentés à une oreille, et de la musique à l'autre oreille pour son usage privé.

L'objectif des tâches d'écoute dichotique était de faciliter la capacité du patient à résister à la distraction due à des stimuli internes. Cet entraînement avait été mis au point pour stimuler les capacités d'attention sélective, à se focaliser sur une tâche, pour accroître les capacités de concentration, et à se comporter d'une façon plus efficace sur le plan social.

b) L'Attention Process Training (APT)

Il s'agit d'un programme de remédiation attentionnelle spécifique créé par Sohlberg et Mateer¹⁸⁶, initialement destiné à l'entraînement attentionnel des personnes présentant des lésions cérébrales acquises. Le programme est basé sur un modèle qui considère l'attention comme une capacité cognitive multidimensionnelle, et les différents types d'attention sont visés dans le programme : attention soutenue, sélective, divisée et alternée.

Les tests attentionnels comportent des versions du CPT pour l'attention soutenue, un test d'écoute dichotique pour l'attention divisée, le Trail Making Test A et B, le Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT), et un questionnaire explorant l'attention au quotidien. On y ajoute des tests mnésiques et le test de Wisconsin (WCST) pour explorer les fonctions exécutives. L'APT est un programme d'entraînement multiniveaux, afin de réaliser les tests sur les différents types de matériels sous la forme d'exercices de niveaux croissants.

L'étude de Lopez-Luengo et al.¹¹⁷ avec l'APT évalue l'impact sur les fonctions attentionnelles de 13 patients schizophrènes, comparés à 11 patients ne suivant pas le programme APT. Les auteurs ne démontrent pas d'effet significatif de l'APT sur les fonctions attentionnelles, mis à part des améliorations liées à la tâche elle-même. En revanche et de manière inattendue, ils mettent en évidence une amélioration significative des fonctions exécutives évaluées par le WCST.

2. Intégration de l'entraînement attentionnel dans les modules intégrés de TRC.

Les premiers modules de l'IPT, et en particulier le module intitulé « différenciation cognitive » comprend des éléments d'entraînement attentionnel. Les études qui s'intéressent à ces sous-modules sont centrées sur la recherche d'une efficacité de l'entraînement attentionnel dans le cadre de l'IPT.

Une revue de la littérature de Wykes et Van der Gaag ²¹³ répertorie les différentes équipes utilisant le training attentionnel dans les modules classiques de TRC.

Selon ces auteurs,

- Kraemer et al. (1987) emploient des versions modifiées des sous-programmes « différenciation cognitive » et « perception sociale » de l'IPT, qui entraînent plus spécifiquement l'attention sélective et les phénomènes d'alerte ;
- Heim et al. (1989) utilisent également le sous-programme « différenciation cognitive » de l'IPT et analysent les résultats de l'entraînement des patients à l'attention sélective et soutenue ;
- Benedict et Harris (1994) emploient une méthode de remédiation par ordinateur proche du programme RehaCom décrit plus haut, et analysent l'effet de cette technique de TRC sur les temps de réaction ;
- Medalia et al. (1998) étudient l'amélioration des performances au CPT dans le cadre d'un programme de TRC informatisé exerçant différentes fonctions cognitives.

Malheureusement, comme l'ont souligné les auteurs ²¹³, la plupart de ces études sur la réhabilitation attentionnelle dans la schizophrénie utilisent des programmes d'entraînement sans expliciter les modèles théoriques de l'attention sur lesquels ils se basent. Il est donc difficile d'appréhender quelle fonction attentionnelle précise les auteurs cherchent à entraîner, et pourquoi telle tâche est choisie au profit d'une autre.

3. Techniques de façonnement attentionnel.

Ces techniques ont été développées par l'équipe de Silverstein ¹⁸⁴. Les auteurs partent de l'observation que le manque d'attention constitue un frein dans l'efficacité des techniques de Thérapies de Remédiation Cognitive. Il peut être dû à un déficit d'attention soutenue primaire,

à l'effet des médicaments sédatifs, à une faible motivation ou enfin à la distraction due aux hallucinations ou aux pensées troublantes.

Les techniques développées par ces auteurs sont donc associées aux TRC pour en augmenter l'efficacité par une amélioration des ressources attentionnelles des patients et de leur mobilisation. Elles sont adaptées des méthodes cognitivo-comportementales et s'adressent particulièrement aux patients schizophrènes avec des troubles sévères et réfractaires aux traitements, souvent institutionnalisés, dont les déficits cognitifs et attentionnels trop importants limitent l'engagement dans un traitement de remédiation ou de réhabilitation cognitive.

Pour des patients sévèrement handicapés avec un empan attentionnel très court, les techniques reposant sur le principe expérimental de façonnement ont démontré leur efficacité pour accroître les capacités d'attention. Le façonnement consiste en l'application de plusieurs techniques fondamentales d'apprentissage pour mener vers un nouveau comportement, ou modifier un aspect d'un comportement existant.

La première technique proposée est le renforcement différentiel des approximations successives : il s'agit d'offrir non pas un renforcement (félicitation, récompense) après une longue période d'attention (période totale de la séance par exemple), mais à chaque étape de celle-ci. La durée des étapes est réévaluée et augmentée au fur et à mesure de l'évolution. Les procédures de façonnement peuvent viser la forme, l'intensité, ou la durée d'un comportement ; la durée est souvent la cible de ces procédures de façonnement, et en particulier de la fonction d'attention. Dans de tels cas, l'intérêt est la durée de temps d'attention dirigée vers une tâche particulière.

L'objectif du second type d'intervention appelée « entraînement de l'exécution continue d'un travail » est d'augmenter la durée de temps pendant laquelle un patient peut prêter attention à une tâche pré-professionnelle. Elle se déroule sur plusieurs séances, pendant lesquelles il est demandé aux patients présents de réaliser une tâche simple, en établissant des temps cibles pour chaque patient à partir d'une évaluation personnalisée. Le moniteur apporte tout au long de la séance un feed-back verbal (encouragements, compliments). Une étude de cas de Spaulding et al.¹⁸⁷ montre que, dans ces conditions, 7 patients sur 9 ont fini leur entraînement en ayant atteint en 5 séances consécutives hebdomadaires des scores de performances à un travail continu de 30 minutes.

Ce type d'intervention a été expérimenté au sein d'environnements tels que des « classes » en milieu psychiatrique. Les renforcements peuvent alors être des récompenses concrètes au sein de l'institution.

Silverstein et al.¹⁸⁴ utilisent des techniques d'observation (par un « agent de changement » ou co-thérapeute) des caractéristiques des comportements d'inattention, verbaux ou non verbaux, ces comportements devenant ensuite les cibles du façonnement pour le thérapeute et le patient. Cet « agent de changement » est un renforcement pour le patient, à chaque fois qu'il atteint une cible partielle.

4. Perspectives en remédiation attentionnelle

Les résultats expérimentaux obtenus récemment dans l'étude des interactions entre les réseaux attentionnels par le paradigme ANT-I (développée dans notre partie III-D) offre des perspectives intéressantes en terme de remédiation. En effet nous avons observé le fait que les sujets schizophrènes ont la capacité de potentialiser leurs capacités de résolution de conflit par le biais de l'introduction de conditions qui renforcent leur réactivité (alerte et engagement attentionnel).

Lorsqu'on met les patients dans une situation d'alerte et d'engagement attentionnel (dans une situation où leur attention est orientée et où le stimulus survient là où le sujet l'attend – condition valide), ils optimisent leurs performances en terme de contrôle exécutif, qui deviennent alors encore meilleures que celles des sujets contrôles ou des fratries. Par ailleurs, en ce qui concerne les liens entre contrôle attentionnel et symptomatologie, l'alerte combinée à l'engagement attentionnel a une influence positive sur les situations de conflit chez les patients présentant une symptomatologie négative prédominante.

Ces résultats montrent qu'il est possible d'améliorer les capacités attentionnelles des patients schizophrènes, plus spécifiquement leur sensibilité à l'interférence. La création d'exercices de remédiation cognitive, optimisant les performances par des conditions alertées et un engagement attentionnel constitue une perspective prometteuse dans ce domaine, et permet donc des applications thérapeutiques.

E. Effets cliniques et psychosociaux des TRC

1. Résultats attendus

Les résultats attendus sont de plusieurs natures :

- Amélioration de la symptomatologie clinique ;
- Amélioration des fonctions cognitives que ce soit au niveau d'une épreuve spécifique entraînée ou au niveau de l'apprentissage d'une stratégie ou d'une procédure ;
- Résultats en terme de qualité de vie sur la base d'indices objectifs (hospitalisations, rechutes...) ou subjectifs sur des appréciations personnelles de qualité de vie ;
- Résultats concernant les habiletés sociales ;
- Et enfin amélioration d'autres indices du domaine expérimental (modifications de l'activation cérébrale en IRM fonctionnelle par exemple).

2. Etudes pré et post-TRC

a) Sur les TRC au sens large

Concernant les TRC au sens large, une méta-analyse de Pilling et al ¹⁵⁵ a été réalisée à partir de 5 études comparant l'amélioration des fonctions cognitives après TRC chez des groupes de sujets schizophrènes en les comparant à des groupes contrôles n'ayant pas bénéficié de ces thérapeutiques. Elle ne met en évidence aucun résultat concluant pour l'attention, la mémoire visuelle et verbale, ni la planification. L'étude de Sartory et al ¹⁷⁷ évaluant l'effet d'une technique de TRC élargie entraînant l'attention, la mémoire et les TR, met en avant une augmentation générale de la vitesse de traitement, de l'apprentissage verbal et de la fluence, mais aucun effet sur l'attention. Une étude récente de Cochet et al ⁴⁴ sur le programme RehaCom montre une amélioration de l'attention et des fonctions exécutives après 7 séances.

b) Les techniques de training attentionnel

Nous avons vu que de nombreuses études menées sur des patients schizophrènes, sur leurs apparentés et sur des sujets à risque indiquent que les déficits attentionnels sont des marqueurs de vulnérabilité génétique de la maladie. Parmi les candidats comme marqueurs de vulnérabilité, on trouve les déficits au CPT, au Span of Apprehension Task, et le déficit de désengagement attentionnel en orientation visuo-spatiale. Il reste encore à clarifier la question d'une possible modification de ces déficits par des techniques rééducatives, et en ce cas d'une possible réduction de probabilité de développer des épisodes pathologiques futurs par une remédiation de ces déficits. Si on met en évidence une efficacité de méthodes thérapeutiques non médicamenteuses sur les différents types de déficits cognitifs ciblés, ces résultats iraient à l'encontre des théories antérieures concluant à la stabilité dans le temps de troubles considérés comme « marqueurs de vulnérabilité » de la maladie : ces troubles devraient en ce cas plutôt être considérés comme des « marqueurs intermédiaires » selon la définition de Nuechterlein et Dawson ¹⁴⁴. Cependant les résultats concernant l'efficacité des TRC sur les déficits élémentaires, et en particulier attentionnels, sont loin d'être homogènes ou concluants: le recul insuffisant et les études souvent contradictoires incitent à la prudence.

Suslow et al en 2001¹⁹⁷ ont réalisé une méta-analyse sur 9 études de l'efficacité de techniques de remédiation cognitive centrées sur l'entraînement des déficits attentionnels, chez des patients schizophrènes institutionnalisés ou suivis en ambulatoire. Seules 9 études ont été retenues, excluant les études sans groupe contrôle, et celles se centrant sur d'autres dimensions que l'attention. Sur ces 9 études, 2 d'entre elles montrent des résultats clairement positifs, c'est-à-dire une amélioration nette des troubles attentionnels entraînés chez les patients entre les évaluations réalisées avant et après traitement. Cependant, ces résultats concernaient une amélioration substantielle de la flexibilité cognitive (mesurée par le Trail-Making test), alors que les effets sur l'attention soutenue, évaluée au CPT, étaient nettement plus modérés. Les autres études montraient des résultats plus nuancés, avec pour chacune une amélioration des scores entre pré et post-traitement, les résultats en post-traitement étant encore largement inférieurs aux groupes contrôles. Sur l'ensemble des études, la majorité des variables étudiées (19 sur 35) ne montraient pas d'amélioration substantielle générée par la remédiation attentionnelle dans le groupe traité. Les améliorations mentionnées ne concernaient que certains sous-tests, et non les performances aux tests réalisés dans leur ensemble. Les auteurs concluent à un effet inconstant et faible de la remédiation attentionnelle

sur les performances attentionnelles elles-mêmes, et ces effets ne seraient pas significativement supérieurs à ceux de techniques de remédiation cognitive moins spécifiques, telles que l'IPT. Les différences entre les tests, les populations étudiées, et les méthodes statistiques utilisées rendent l'analyse difficile. Il semblerait qu'il n'y ait pas d'évidence convaincante qu'un trouble attentionnel soit plus sensible à la remédiation que d'autres fonctions cognitives.

Par conséquent si la méta-analyse de Suslow souligne que des résultats comme ceux de Stern et al. (1995) montrent que des troubles au Span of Apprehension task peuvent être modifiés par certaines interventions, alors que d'autres comme ceux de Benedict et al. (1994) amènent à penser que des déficits attentionnels liés à une vulnérabilité génétique ne semblent pas pouvoir être améliorés, elle incite à la plus grande prudence ¹⁹⁷. Elle indique que les études actuelles ne permettent pas de déterminer si les changements, observés, sont liés à un entraînement aux tâches elles-mêmes ou à une modification réelle des habiletés attentionnelles liées à la vulnérabilité génétique. Des études portant sur des populations plus étendues, se focalisant sur les différentes modalités attentionnelles, et prenant en compte des dimensions cliniques et thérapeutiques, seraient nécessaires.

Nous avons vu que les résultats de Lopez-Luengo et al. ¹¹⁷ ne montrent pas d'amélioration des fonctions attentionnelles entraînées par un programme de réhabilitation attentionnelle structuré ; pour autant cette équipe met en évidence une amélioration significative des fonctions exécutives chez ces patients. Par ailleurs, le travail de l'équipe de Wykes et Van de Gaag ²¹³ a permis une amélioration nette du fonctionnement social d'un patient par un entraînement à l'écoute dichotique en lui permettant d'ignorer plus facilement ses hallucinations auditives. Il est possible que les techniques de remédiation cognitive ne permettent pas tant d'améliorer directement l'attention, mais qu'elles n'en soient pas moins des outils thérapeutiques intéressants pour des niveaux plus élevés de structuration cognitive (ex : résolution de problèmes), avec une action indirecte sur des symptômes clés ou sur d'autres fonctions cognitives majeures.

3. Effets à long terme des TRC

Une étude de Wykes et al. en 2003 ²¹⁴ compare de manière randomisée l'effet à long terme d'une TRC avec apprentissage de stratégies pour augmenter la mémoire de travail et les

fonctions exécutives, à un groupe bénéficiant d'une thérapie occupationnelle, chez des patients schizophrènes souffrant de déficits cognitifs sévères. Les auteurs observent à la fin du traitement, une amélioration dans tous les domaines explorés, prédominante en mémoire de travail. Ils notent une amélioration de l'estime de soi. Les patients réévalués 6 mois après la fin du traitement, conservent une amélioration en terme de mémoire de travail et de fonctionnement social. L'étude de Reeder et al. ¹⁶⁹ montre, 3 mois après le traitement, un gain conservé en mémoire de travail, une réduction des difficultés de socialisation et de la sévérité des symptômes, corrélés à l'apprentissage de techniques de réponse personnelle aux stimuli internes et externes, plus adaptés à la socialisation.

4. Indices prédicteurs

a) Pour l'efficacité de la remédiation cognitive

L'équipe de Fiszdon et al en 2005 ⁷⁰, ayant sélectionné et analysé les caractéristiques des sujets répondant le mieux à une TRC de 6 mois, insistent sur les facteurs importants que sont une efficacité de base suffisantes, la qualité de l'alliance thérapeutique et de la coopération, et sur la nécessité de soutenir l'effort. L'équipe de Prouteau et al. ¹⁶⁷ testant les fonctions cognitives et le fonctionnement social avant et après 16 mois d'IPT mettent en avant le fait qu'un niveau faible d'attention soutenue au départ était un facteur de bonne adaptation au groupe, de bonne compliance et de collaboration, par une meilleure motivation. Les capacités de fonctionnement exécutif prédiraient de bonnes compétences sociales, et une possibilité d'amélioration de la vie quotidienne ; de plus une bonne mémoire visuelle associative prédirait une amélioration des performances sociales par le biais du programme IPT.

L'équipe de Medalia ¹²⁶ s'est intéressée aux facteurs extérieurs au training, et a relevé comme facteurs d'efficacité :

- Une influence déterminante de la motivation et des attentes du patient ;
- Aucune influence de l'âge, du niveau d'éducation, des performances cognitives de base, mais une influence du niveau de désorganisation clinique ;
- Aucune différence entre patients schizophrènes et troubles schizo-affectifs, mais une influence de la durée des hospitalisations avant traitement.

Les facteurs liés au traitement lui-même sont assez peu étudiés, mais il semble qu'il y ait une supériorité des techniques d'utilisations de stratégies, des trainings longs avec un intervalle inter-séances court, et du niveau d'expertise du thérapeute.

Malgré tous ces facteurs, le niveau de performance des sujets meilleurs répondeurs reste toujours inférieur à celui des sujets sains.

b) Pour une réhabilitation professionnelle

L'étude de McGurk et al. en 2003 ¹²⁵ évaluant les facteurs prédictifs d'une réussite, chez des patients schizophrènes en atelier de travail protégé, insistent sur l'importance d'un bon niveau exécutif, attentionnel et de vitesse de traitement, tout autant que sur un contrôle des symptômes positifs et négatifs pour l'aptitude au travail. Ils soulignent l'intérêt d'associer le travail protégé à une thérapie cognitive spécifique.

Wexler et al. en 2005 ²⁰⁷ ont comparé l'association CRT/emploi protégé, comparée à un emploi protégé seul. La formule associant ces deux approches a montré des bénéfices nets sur le plan clinique (diminution de la dimension de désorganisation) , et social (amélioration de l'échelle d'adaptation au travail, du comportement social, de la présentation personnelle, des capacités à coopérer). Par ailleurs le nombre d'heures passées au travail est augmenté par cette association, et cette augmentation persiste un an après la fin du training, ceci indépendamment des fonctions cognitives. L'ensemble de ces bénéfices est retrouvé 6 et 12 mois après le training : 57% des patients conservent un emploi dans le groupe « emploi plus TRC » contre seulement 21% dans le groupe « emploi seul ».

F. Illustration clinique

Les techniques de remédiation cognitive se mettent en place dans le domaine de la recherche, mais aussi de la pratique clinique, dans plusieurs centres en France ; c'est le cas au CHS de Bron où le Professeur Nicolas Franck et son équipe ont mis en place plusieurs groupes de patients bénéficiant de l'IPT de Brenner. Deux groupes de patients schizophrènes ont suivi le premier module de l'IPT entre Septembre 2006 et Juin 2007, le premier groupe en Hôpital de jour et CATTP et le second en milieu intra-hospitalier. Pour mieux rapporter l'expérience de

cette équipe nous avons séjourné plusieurs jours dans ce service et assisté à leurs séances de travail quotidiennes.

Une expérience clinique illustrative est celle de Mr P, patient schizophrène âgé de 31 ans, qui a participé dans le cadre du groupe intra-hospitalier au premier module de l'IPT en 2006-2007, et que nous avons rencontré fin Juin 2007, le jour de sa sortie après un an d'hospitalisation. Compte tenu de la période récente d'observation, un bilan complet, à distance du programme de remédiation cognitive, n'a pu encore être effectué.

Avant d'aborder l'histoire clinique de Mr P nous présentons en préambule quelques détails sur le module 1 de l'IPT que ce patient a suivi, et l'opinion de l'équipe de Bron sur ce programme.

Présentation du Module 1 de l'IPT :

Le sous-programme N°1 de l'IPT intitulé « module de différenciation cognitive » comprend huit exercices cognitifs abstraits qui prennent la forme de jeux pédagogiques. Ces exercices sont destinés à exercer les fonctions cognitives de base, à savoir l'attention, la perception, la mémoire, ainsi que la formation et le maniement des concepts. Ils sont réalisés en groupe de 4 à 8 patients, qui suivent dans la mesure du possible toujours les mêmes séances d'une fois sur l'autre (« groupe fermé »). Les séances sont proposées à un rythme hebdomadaire, les patients sont invités à s'engager dans ce soin de manière contractualisée, afin de garantir au maximum la constance du groupe. Les patients s'engagent à participer à l'intégralité du module, quel que soit leur statut vis-à-vis de l'hospitalisation, c'est-à-dire qu'ils sont invités à continuer les séances après leur sortie de l'hôpital, jusqu'à la fin du module. Elles sont animées par deux soignants : l'infirmière référente du groupe IPT ayant été formée à cette technique, et un soignant de l'équipe hospitalière, qui peut changer d'une séance à l'autre.

Ces exercices sont regroupés en trois catégories :

- Les exercices avec cartes où les patients trient des cartes figuratives selon les critères donnés ;
- Les systèmes de concepts verbaux composés d'exercices verbaux avec un degré d'abstraction variable (définitions de mots, synonymes, antonymes, hiérarchies de concepts...) ;
- Les stratégies de recherche pour entraîner la pensée logique.

Chaque exercice peut prendre une, deux ou trois séances en fonction du degré de performance des membres du groupe de travail, lequel est évalué par les soignants animateurs.

Déroulement des séances d'IPT : le point de vue des soignants.

Le module 1 de l'IPT a donc été mis en place pour la première fois en 2006-2007 au sein d'un service d'hospitalisation en temps plein au CHS de Bron ; les soignants en charge de ce projet, ayant suivi ce groupe, nous ont apporté leur vision de cette expérience.

Concernant le groupe IPT, l'infirmière référente souligne les avantages de ce type de programme : groupe « fermé » plus sécurisant pour les patients (pas ou peu de mouvements d'effectifs), programme pré-établi qui permet une réelle évolution et un cadre stimulant pour les patients comme les soignants. Elle souligne la dynamique du groupe présente dès les premières séances, avec une relation de confiance et de soutien mutuel malgré les mises en difficultés sur le plan cognitif que constitue forcément, par définition, ce type de programme. Aucun patient n'a souhaité quitter le groupe en cours d'année, et seuls deux patients en sont partis du fait d'autres projets (hébergement et travail à distance). Au fil des séances, le temps moyen de concentration du groupe, et donc le temps efficace de séance, s'est allongé selon les soignants (estimé à 30 minutes au maximum au début, et à 45 en fin de module).

L'infirmière souligne le fait que la présentation du groupe était souvent révélatrice de l'état clinique des patients présents. Selon cette dernière, l'ensemble des patients a mis en avant une aide réelle concernant leurs capacités de concentration et de mémorisation. Ils ont particulièrement apprécié certaines catégories d'exercices, en particulier les jeux de rôles pour leur aspect ludique et les hiérarchies de concepts pour l'enrichissement du vocabulaire, vécues comme très enrichissantes. Elle ajoute que les patients pensent avoir été aidés sur le plan de leur mémoire, mais qu'ils aimeraient passer des tests pour en avoir la confirmation.

Histoire personnelle de Mr P. :

Mr P. est né à Lyon en 1976 et vit chez sa mère à Vaulx-en-Velin. Il est d'origine Portugaise et est non croyant. Il est obèse, tabagique (30 cigarettes par jour depuis l'âge de 16 ans, soit 22 paquet-années), et n'a jamais eu de conduite toxicomaniaque ou alcoolique.

Mr P. est le cadet d'une fratrie de 3, dont un frère trisomique décédé en 2005 dans le foyer où il vivait, et une sœur âgée de 34 ans qui n'a pas de trouble particulier, travaille, et vit encore au domicile de la mère. Son père est décédé d'un infarctus du myocarde en 2003.

Mr P. a suivi une scolarité normale jusqu'à l'âge de 16 ans (classe de 3^{ème}), mais n'a suivi aucune formation par la suite. Il a exercé une fois un emploi en intérim comme balayeur. Il touche l'Allocation Adulte Handicapé depuis 1997, et est sous tutelle de sa sœur depuis début 2006.

On ne note pas d'antécédents familiaux de trouble psychiatrique.

Anamnèse :

Mr P. consulte pour la première fois en 1993, à l'âge de 16 ans, au CMP de son secteur pour une symptomatologie anxieuse non spécifique et sans éléments délirants. Cette unique consultation n'aura pas de suite ; aucun traitement ne sera mis en place. Selon l'anamnèse de la famille, le repli autistique et l'apragmatisme datent de cette époque.

Mr P. est hospitalisé pour la première fois en 1997 au CHS Le Vinatier (Bron), à l'âge de 20 ans, en HDT, pour un état délirant aigu. Le délire était polymorphe, très envahissant, à thématiques mystiques et persécutives, et à mécanismes intuitifs et hallucinatoires prédominants (hallucinations visuelles et acoustico-verbales). On notait un syndrome dissociatif important avec bizarreries, barrages, et des troubles du cours de la pensée. Les angoisses psychotiques étaient majeures. Le patient s'est montré résistant aux différents traitements neuroleptiques proposés (Haloperidol dans un premier temps, puis Risperidone et enfin Loxapac), avec une persistance des angoisses et d'un apragmatisme majeur. L'efficacité relative du Loxapac a permis un retour à domicile après une première hospitalisation de plus de 5 mois.

Malgré les multiples thérapeutiques (Fluanxol, Zyprexa, puis Solian) l'évolution générale de Mr P. se fait sur un mode déficitaire, où domine un tableau d'apragmatisme et de repli. Les éléments délirants restent présents en permanence. Des résurgences anxieuses et délirantes nécessitent des nouvelles hospitalisations en Décembre 2002, Février et Décembre 2003, Juin et Septembre 2004, ainsi qu'en Janvier 2005 suite au décès de son frère. Lors de ces hospitalisations successives, on note des éléments délirants à thématiques mystiques, persécutives et messianiques, à mécanismes interprétatifs, intuitifs et hallucinatoires. Le syndrome dissociatif est également très présent, avec un discours désarticulé et un tableau de désorganisation psychique majeur, le patient n'étant à certains moments plus capable de s'habiller seul. On note à cette époque la possibilité de mettre en place progressivement des activités thérapeutiques extra-hospitalières auxquelles Mr P. peut s'investir, en particulier une activité musicothérapie en CATTP.

Cependant, entre Janvier et Juin 2006, Mr P. échappe progressivement aux soins, se rend de plus en plus rarement au CATTP et n'honore plus ses rendez-vous de consultations. La prise du traitement devient anarchique.

Le patient est hospitalisé pour la dernière fois en HDT péril imminent (Article 3212-3) en Juin 2006, suite à des troubles importants du comportement dans un contexte délirant et d'excitation psychique (dépenses importantes à des jeux de hasard alors que le patient croyait qu'il détenait la solution pour gagner, incendie de son matelas pour étudier le principe de combustion...).

Monsieur P. est hospitalisé en Juin 2006, dans un contexte de mises en danger, dont le patient ne prendra conscience que tardivement et très partiellement, du fait d'une altération sévère de son rapport à la réalité. Un changement de traitement est réalisé, avec prescription de Risperidone (8mg par jour) et de Lévomépromazine (200mg par jour). Dans les premiers temps de l'hospitalisation, le patient présentait une instabilité psychomotrice, avec des déambulations incessantes, une insomnie quasi-totale et des angoisses psychotiques massives. On notait un syndrome dissociatif et une désorganisation psychique majeurs. Le discours et les affects sont discordants (« je vais très bien, je suis très angoissé... ») ; les propos sont incohérents et articulés d'une manière paralogique. Un temps en chambre de soins intensifs avec l'accord du patient est nécessaire durant cette période pour permettre la sédation de ces éléments. Parallèlement, l'introduction d'un traitement par Gabapentine (1500mg/jour) permet une sédation progressive de l'anxiété, de l'agitation et des troubles du comportement. Une lente amélioration a lieu en fin d'été, avec amélioration du contact et diminution des éléments délirants.

Un projet de foyer occupationnel est mis en place, bien que difficilement investi par le patient dans un premier temps, du fait de ses grandes difficultés de séparation avec sa mère. Un essai est effectué courant Mars 2007, infructueux puisque le patient a dû être réhospitalisé au bout de 3 semaines du fait de troubles du comportement ayant mis en échec son séjour en foyer avant son terme.

Ce patient se plaignant de difficultés attentionnelles et de concentration, il lui est proposé de participer au premier module de l'IPT de Brenner. Ce projet est immédiatement investi par Mr P. L'infirmière référente du groupe souligne l'investissement important et immédiat du patient à ce projet de soin, ce qui n'a pas toujours été le cas des autres ateliers auxquels il a participé. Il s'est généralement montré moteur pour le groupe, à l'exception de quelques périodes pendant lesquelles une rechute clinique et une plus grande désorganisation se répercutaient sur les séances d'IPT.

Evaluation cognitive :

Un premier bilan neurocognitif a été réalisé dans les premiers moments du groupe IPT, avec l'objectif de réaliser une évaluation précise des principales fonctions cognitives des patients inclus dans le groupe de remédiation. Lors de la réalisation de ce bilan le 11 Janvier 2007, Mr P. exprime ses difficultés à se prendre en charge seul. Il se montre coopérant bien qu'ayant tendance à abandonner rapidement lorsqu'il se trouve en difficulté.

Les résultats sont les suivants :

Patient droitier.

Comportement observé : Patient peu adéquat, très collaborant, peu fatigable, présentant un léger ralentissement sans fluctuations attentionnelles. Peu conscient de ses troubles.

Mémoire de travail : L'empan de chiffres en ordre direct et indirect est légèrement déficitaire (note totale WAIS III). Une épreuve de réorganisation mentale de chiffres (Digit Ordering Task) montre elle aussi des performances en dessous des normes.

Mémoire épisodique : Les performances en modalité verbale en rappel libre immédiat et différé (Liste de mots I et II – WAIS III) se situent dans les limites inférieures de la norme. En revanche un test destiné à évaluer les capacités de reconnaissance est parfaitement réalisé.

Fonctions exécutives : L'incitation verbale (fluence de mots) en mode catégoriel et formel est satisfaisante. La flexibilité mentale, les capacités d'inhibition et d'abstraction évaluées par l'intermédiaire du test des Matrices (WAIS III) sont sévèrement altérées. En revanche, les performances obtenues au test du Wisconsin Card Sorting Test-Modified restent tout à fait dans les normes. Cette dissociation observée au niveau des performances obtenues à ces deux tests s'explique par un surentraînement à la tâche du WCST-Modified, dont une version parallèle est couramment utilisée dans un des modules IPT auquel participe Mr P.

Attention : Un test d'attention, d'inhibition et de vitesse de traitement (WAIS-Code) montre des performances inférieures aux limites de la norme.

Conceptualisation : Des tests de définition (Vocabulaire – WAIS III) et de formation (Similitudes – WAIS III) de concepts concrets et abstraits sont dans les normes inférieures.

En résumé, Mr P. présente lors des premiers temps de sa participation au groupe IPT des déficits des fonctions exécutives et de l'attention.

A ce jour, aucune évaluation cognitive post-IPT n'a encore été réalisée dans le service, mais cette même évaluation doit être réalisée dans les prochains mois chez l'ensemble des patients

inclus, dont Mr P. afin d'obtenir une évaluation objective de l'amélioration cognitive et clinique.

L'entretien clinique réalisé en Juin 2007 avec le patient nous renseigne sur le vécu subjectif du patient, et les progrès réalisés.

Entretien avec Mr P. :

Le patient a accepté de communiquer son vécu concernant cette expérience. L'entretien a lieu le 20 Juin 2007, soit le matin de sa sortie d'hospitalisation temps plein, pour un retour à domicile avec prise en charge quotidienne à l'hôpital de jour dès le lendemain (le projet de foyer ayant été mis de côté). Cette sortie a donc lieu un an après le début de l'hospitalisation.

Le patient revient sur les circonstances de son hospitalisation, avec un déni partiel de ses troubles à cette époque, mais reconnaissant cependant une amélioration sensible de son état de santé depuis. Interrogé sur ses difficultés cognitives, il met en avant des difficultés de concentration, de mémoire, vécues comme handicapantes et présentes depuis de nombreuses années. Monsieur P. se plaint surtout de difficultés à s'organiser, à se concentrer sur une tâche ou une activité ; selon lui cela lui cause du tort pour accéder à un emploi... Ces plaintes fonctionnelles importantes sont la raison pour laquelle il a accepté de participer au groupe IPT.

Mr P. dit avoir dès le début « adhéré » au groupe, en ayant l'impression de faire quelque chose d'utile et d'important pour lui. Sa motivation principale a été de pouvoir retrouver des capacités qui lui permettraient de « pouvoir être plus autonome pour faire des choses tout seul ». Il insiste sur la « bonne ambiance » du groupe, dans lequel il ne s'est pas senti jugé parce que « tout le monde était là pour s'améliorer », et que les patients « s'entraidaient ». La permanence du groupe (mêmes participants sur toute l'année) et du soignant responsable a été selon lui un facteur aidant. Le patient insiste sur le fait que ce groupe a pris en charge un problème qui lui semble important dans ses difficultés actuelles, et lui a permis de gagner en confiance dans ses capacités à s'améliorer.

Le patient, interrogé sur les effets du groupe IPT, avance deux intérêts majeurs :

- D'abord l'impression subjective d'avoir amélioré ses performances, d'avoir pu se concentrer de manière plus prolongée progressivement au cours de l'année, et d'avoir enrichi son vocabulaire ce qui semble très important pour lui ;

- Ensuite le patient a eu l'impression que ce groupe était un médiateur utile pour « se débloquer » dans son rapport avec les autres patients, et a eu l'impression de se socialiser.

Interrogé spécifiquement sur les fonctions cognitives qui lui semblent subjectivement s'être améliorées, Mr P. note une plus grande capacité à maintenir son attention de manière soutenue sur une tâche. A titre d'exemple, il note que lors des premières séances, il n'était capable de participer que durant 15 à 20 minutes, alors qu'ensuite il pouvait accomplir la séance entière de 45 minutes. Par ailleurs, le patient a l'impression subjective de meilleures capacités de mémorisation. Il insiste sur l'enrichissement de son vocabulaire, ce qui semble être largement valorisant.

Mr P. nous affirme que si le second module de l'IPT est formé à l'hôpital de jour, il souhaiterait y participer.

Conclusion

Pourquoi s'intéresser spécifiquement à l'étude de l'attention dans la schizophrénie ?

L'attention est une fonction cognitive élémentaire, essentielle au fonctionnement d'un individu, puisqu'elle permet son adaptation permanente à l'environnement. Cette fonction est déficiente chez les patients schizophrènes, quel que soit le stade de la maladie : l'observation de ces déficits a été faite dès les premières observations cliniques de la schizophrénie et a ensuite été confirmée et précisée par de nombreuses études expérimentales. Les troubles attentionnels représentent l'un des déficits cognitifs les plus évidents de la schizophrénie. Ils constituent un handicap en tant que tel, et représentent un déterminant important de l'intégration psychosociale des patients.

L'étude de l'attention relève des sciences cognitives, domaine vaste et pluridisciplinaire ayant pour objet la description et la compréhension des capacités de l'esprit humain. Les objectifs de ce type d'approche sont d'individualiser chez les patients des dysfonctionnements spécifiques de certaines étapes du traitement de l'information, de permettre une mise en évidence des relations entre ces dysfonctionnements et des anomalies neuroanatomiques sous-jacentes, et d'établir un lien explicatif entre ces anomalies et les symptômes présentés.

L'attention étant une fonction élémentaire, les études expérimentales mises en œuvre sont souvent simplifiées. Un déficit attentionnel est évalué de manière simple, objective et mesurable par un ralentissement des Temps de Réaction, un nombre de réponses correctes, une analyse d'erreurs commises, ainsi que par l'observation du patient durant le déroulement des épreuves.

La psychologie et la neuropsychologie cognitives ont permis une modélisation des différents modules attentionnels, validée par l'expérimentation chez les sujets sains et les patients schizophrènes. L'approche neuropsychologique localisationniste a pu utiliser ces déficits pour mettre en évidence l'implication de certaines structures cérébrales dans la maladie schizophrénique. La stabilité des résultats dans le temps, mais aussi en fonction des différents états cliniques, l'indépendance des troubles par rapport aux traitements, ainsi que certaines études chez les apparentés, font apparaître les troubles de l'attention comme de potentiels marqueurs de vulnérabilité.

Les sciences cognitives n'ont pas seulement pour objet de décrire les effets de la pathologie sur le fonctionnement intellectuel, mais de s'intéresser au processus psychopathologique lui-même. Ainsi, l'étude des corrélations entre dimensions cliniques et difficultés attentionnelles permet l'approfondissement de la clinique au regard des théories cognitives et des modèles explicatifs : la désorganisation clinique constitue en ce domaine une illustration probante. Au demeurant, si les sciences cognitives tentent de modéliser des pathologies comme la schizophrénie à l'aide de modèles explicatifs, tels que les troubles de la planification ou de l'exploitation du contexte, il reste difficile d'envisager une explication causale simple entre les niveaux clinique et cognitif souvent hétérogènes. A titre d'exemple, on ne peut expliquer du point de vue cognitif un fait clinique, tel qu'une croyance délirante et son contenu, dans sa globalité, par une perturbation des processus du traitement de l'information. En résumé, l'exploration cognitive des états psychopathologiques pose le problème très général du rapport entre deux niveaux de description, ou de deux points de vue sur un événement mental, avec le risque de réductionnisme inhérent à toute recherche de relation entre ces niveaux. Il est important de préciser que si des faits cognitifs peuvent contribuer à expliquer certains faits cliniques complexes, c'est actuellement plutôt au titre du comment, et non pas du pourquoi : définir ces mécanismes explicatifs ne préjuge en rien du sens ni du déterminisme du symptôme ou du comportement, voire de la maladie, compte tenu de l'hétérogénéité des logiques en cause.

Les troubles attentionnels constituent une plainte fonctionnelle fréquente de la part des patients. Mais la connaissance du fonctionnement cognitif et attentionnel des patients schizophrènes permet-il une action sur ces déficits ? Un déficit stable, considéré comme un potentiel marqueur de vulnérabilité, peut-il être amélioré ? Si la question de l'amélioration spécifique des troubles attentionnels dans la maladie reste posée, la prise en compte de leur existence et de leurs répercussions peut constituer en elle-même une ouverture thérapeutique. L'action des différentes classes médicamenteuses sur les troubles attentionnels est controversée, et les résultats des différentes études contradictoires, même si les antipsychotiques de nouvelle génération aspirent de plus en plus à avoir une action sur les troubles cognitifs de la maladie.

Enfin, le développement récent de l'intérêt pour les nouvelles approches thérapeutiques de remédiation cognitive, ayant pour bases théoriques les connaissances issues de la neuropsychologie, et pour objectif direct l'action sur les troubles cognitifs des patients, incite

à l'optimisme. En effet, si les résultats en termes d'amélioration sur les fonctions attentionnelles restent encore à préciser sur des populations plus importantes, la pratique de cette thérapie a des effets démontrés sur le fonctionnement social et sur l'estime de soi. Les modalités de pratique, basée sur les concepts d'apprentissages guidé et accompagné plutôt que sur la pratique répétitive, ainsi que la simple reconnaissance globale des difficultés cognitives spécifiques rencontrées par les patients, y contribuent. En effet, l'intérêt porté à cet aspect de la maladie permet une déculpabilisation et une réassurance certaine, et probablement de ce simple fait une aide substantielle dans leur parcours de vie et de réinsertion. Des recherches restent à accomplir en ce domaine, tant dans le domaine expérimental, avec l'apport de nouvelles techniques qui pourraient optimiser les performances des patients, qu'avec des études longitudinales pré et post training sur la réinsertion à long terme des patients.

Mais les sciences cognitives, sans nul doute, et l'étude des fonctions attentionnelles en particulier se révèlent un outil indispensable pour la compréhension du fonctionnement intellectuel du patient schizophrène, pour son accompagnement au quotidien dans la gestion de ses capacités et dans son intégration sociale.

Annexes

1. Annexe 1. Le modèle de mémoire de travail de Baddeley (1974).

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (LZW)
sont requis pour visionner cette image.

2. Annexe 2. Fonctions exécutives : Le test de Stroop

a) Condition « neutre »

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (LZW)
sont requis pour visionner cette image.

b) Condition « interférence »

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (LZW)
sont requis pour visionner cette image.

3. Annexe 3. Le modèle attentionnel de Posner (1984)

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

4. Annexe 4 : « Processus de préparation à l'action chez des patients schizophrènes et leur fratrie comparés à des témoins sains : recherche d'un marqueur de vulnérabilité à la maladie. »

Chirio et al., Schizophrenia Research, en cours de révision.

Résumé :

Les systèmes pré-attentifs sont actuellement largement étudiés dans la schizophrénie, certains d'entre eux constituent des marqueurs de vulnérabilité génétique de la maladie. Les troubles de l'orientation visuo-spatiale, et en particulier le déficit de désengagement attentionnel, ont été mis en évidence par des techniques d'orientation visuelle adaptées du paradigme de Posner (CTD). L'introduction d'une condition de Gap attentionnel (extinction du point de fixation 200ms avant l'arrivée de la cible) a été réalisée pour créer une modulation de l'engagement et du désengagement attentionnel. L'hypothèse d'un marqueur de vulnérabilité est proposée pour ce déficit et nous avons choisi d'explorer des familles de patients schizophrènes. Nous avons réalisé ce test d'orientation visuo-spatiale dans trois populations : 20 patients schizophrènes traités par monothérapie antipsychotique, 20 apparentés sains de premier degré (fratries), et 20 sujets contrôles. Nous démontrons l'existence d'un déficit de désengagement attentionnel existant chez les patients et les fratries de manière significative alors qu'il n'existe pas chez les contrôles, par l'existence d'une disparition de l'effet du Gap attentionnel dans ces deux populations.

Introduction :

Schizophrénie et concept de vulnérabilité.

La schizophrénie est une maladie longue, chronique et invalidante, qui affecte environ 1% de la population, et apparaît tôt chez l'adolescent ou le jeune adulte. Il s'agit d'une psychose complexe, caractérisée par des symptômes positifs (délire, hallucinations), négatifs (retrait social et affectif) et de désorganisation. En outre, la schizophrénie comporte des altérations cognitives, responsables de difficultés dans le fonctionnement social des patients, et qui de ce fait suscitent un grand intérêt. Dans le domaine cognitif, de nombreux travaux ont donc porté sur les troubles de la mémoire, les fonctions exécutives et l'attention.

Par ailleurs, la schizophrénie est un trouble psychiatrique polygénique et multifactoriel. Les études familiales, de jumeaux et d'adoption ont montré un rôle important joué par les facteurs génétiques. Des recherches récentes concernant l'étiopathogénie de cette maladie se sont basées sur le concept de « vulnérabilité » (Zubin & Spring, 1977). Selon ce modèle, les troubles se développent en fonction de facteurs de stress physiques, psychologiques ou environnementaux, sur une personnalité prémorbide « vulnérable ». De nombreux auteurs proposent un modèle neurodéveloppemental dans lequel des facteurs pré et post-nataux (génétiques, infectieux ...) seraient responsables d'anomalies de la maturation cérébrale. C'est dans ce cadre théorique que la recherche de marqueurs phénotypiques de vulnérabilité s'est développée. Ces marqueurs peuvent être cliniques (exemple : signes neurologiques mineurs *Neurological Soft Signs NSS*), d'imagerie cérébrale, ou encore neuropsychologiques. Ils doivent être associés à la maladie dans la population, être héréditaires, stables, et co-ségréger dans les familles atteintes. De plus ils sont observés chez les sujets à haut risque (schizotypes et apparentés non psychotiques en particulier). Ces marqueurs phénotypiques aident à l'identification, dans un modèle polygénique, de gènes de vulnérabilité aux troubles. De ce fait, lorsqu'ils sont observés chez un membre atteint d'une famille donnée, ils doivent être recherchés chez ses membres non atteints, avec l'hypothèse d'une anomalie dans cette dernière population significativement plus fréquente que dans la population générale.

Systèmes pré-attentifs et schizophrénie

Les marqueurs cognitifs relevés dans la schizophrénie ont concerné des domaines variés : oculomotricité (antisaccades, poursuite visuelle), scanning visuel, ou tests attentionnels plus complexes du type Continuous Performance Task (CPT).

Récemment ont été également mis en évidence des déficits significatifs des traitements élémentaires perceptifs et pré-attentifs : onde P50, startle reflex ou réflexe de sursaut, backward masking, inhibition latente... (Braff & al, 2004). Les processus pré-attentifs sont définis comme étant des phénomènes attentionnels survenant avant que le sujet ne réalise de manière consciente la nature du stimulus exposé. Ces différents systèmes pré-attentifs sont des entités distinctes, avec différents substrats neurologiques.

L'étude de ces processus pré-attentifs dans la schizophrénie présente plusieurs intérêts : certains ont été retrouvés chez des apparentés de premier degré (Clementz et al. 1998, Green et al. 1997), ainsi que chez des personnes présentant un trouble de la personnalité de type schizotypique (Cadenhead et al. 1996, Cadenhead et al. 2000). Ils constituent donc de bons marqueurs de vulnérabilité de la maladie (Cadenhead & al, 2005). Pour certains, ils peuvent être associés plus volontiers à certains symptômes, et être sensibles à l'action des psychotropes. Ces déficits peuvent également être étudiés chez l'animal.

Orientation visuelle : le paradigme de POSNER

Parmi les processus préattentifs visuels, la détection précoce d'un stimulus attendu a été longuement étudiée par Posner (1980). Le paradigme expérimental utilisé explore l'orientation visuo-spatiale et les changements visuels rapides survenant dans l'environnement. Le sujet est installé devant un écran d'ordinateur sur lequel figurent un carré de fixation central et deux carrés périphériques : sa tâche consiste à répondre le plus vite possible à une cible visuelle (une croix X) qui apparaît dans l'un des trois carrés. Le sujet fixe son regard en dehors de la localisation à laquelle le stimulus peut être présenté : la focalisation du regard est ainsi dissociée de la focalisation de l'attention, on parle de « *covert attention* ». Ce paradigme évalue les capacités d'orientation visuelle selon trois opérations mentales élémentaires : le désengagement de l'attention du stimulus actuel, le déplacement de l'attention vers la région indiquée, et enfin la réorientation de l'attention vers la cible (Posner et al., 1984).

Précédant l'apparition de la cible, Posner introduit une procédure d'indigage (*cuing*) permettant de renforcer l'attente du sujet face à l'arrivée de la cible par surbrillance d'un des carrés. La cible peut être attendue (lorsqu'elle survient dans le carré en surbrillance – la condition est valide), ou inattendue (lorsqu'elle survient dans le carré opposé - condition invalide). Elle survient soit simultanément (0 sec) soit après un intervalle variant de 150 à 1000ms après l'indice. Cet intervalle de temps est appelé « *Stimulus Onset Asynchrony* » (SOA). La prédiction de la survenue de la cible peut être variable selon les expérimentations : si l'indice est valide dans 80% des cas et invalide dans 20% des cas, on considère que l'indice est informatif. Si les indices arrivent à 50% à droite et à 50% à gauche, il est non informatif quant à la localisation possible de la cible. En règle générale, la condition valide raccourcit le temps de réaction (TR), l'indice invalide augmente le TR. Certaines variantes de ce test ont introduit des indices neutres qui conduisent à des temps intermédiaires entre les conditions valide et invalide (Posner & al, 1986). A partir des TR bruts on extrait des index : « index de validité » (TR valide - TR invalide : capacité à détecter un indigage), « coût attentionnel » (TR invalide - TR neutre ; TR supplémentaire dû à la condition invalide), et « bénéfice attentionnel » (TR neutre - TR valide ; gain de TR en condition attendue). Par ailleurs, Posner introduit une donnée supplémentaire, à savoir la localisation de la cible dans un hémichamp droit ou gauche, à partir d'un point de fixation centrale. Ce paramètre permet de détecter une latéralisation hémisphérique.

Selon Posner (Posner & Petersen, 1990), les zones cérébrales en jeu sont organisées en trois réseaux : un réseau attentionnel antérieur, un réseau attentionnel postérieur, et un réseau d'alerte. Le réseau antérieur met en jeu le cortex frontal et cingulaire antérieur ainsi que les ganglions de la base, est actif pendant la détection de la cible, et la préparation de réponses appropriées. Le réseau postérieur inclut les cortex pariétal et inféro-temporal, le colliculus supérieur, et le pulvinar médian, actif durant des tâches d'attention visuospatiale. Plus spécifiquement, le cortex pariétal serait en cause pour le désengagement de l'attention, alors que le colliculus supérieur jouerait un rôle dans le déplacement de

l'attention ; Enfin le pulvinar interviendrait dans la phase de réengagement de l'attention vers la nouvelle cible. Posner (Posner et Petersen, 1990) présume donc que l'orientation visuelle dépend du réseau postérieur et est indépendant des processus conscients. Enfin le réseau d'alerte (input du locus coeruleus noradrénergique vers le cortex) influencerait les deux réseaux.

Marocco et Davidson (*Neurochemistry of Attention, in The attentive brain, 1998*) ont adapté ce paradigme (Cued Target Detection Task CTD) en introduisant un index supplémentaire permettant de contraster une condition neutre (*Double Cue*) à une condition sans indice (*No Cue*), créant ainsi un index d'alerte (TR double cue – TR no cue). En condition Double Cue, les deux carrés périphériques apparaissent en surbrillance, alors qu'en condition No Cue, aucun n'est en surbrillance. Ces auteurs ont démontré la sensibilité du CTD à l'action de différents neuromédiateurs (norépinéphrine, nicotine), et de certains psychotropes (halopéridol) chez le singe ainsi que chez l'homme.

Résultats antérieurs obtenus :

Dans la schizophrénie, Posner (1988), observe des temps de réaction significativement plus lents chez les patients schizophrènes par rapport aux contrôles lorsque le sujet doit désengager son attention (indice invalide), ce déficit étant latéralisé à gauche. Ce déficit est analogue à celui de patients pariéto-lésés.

Les études ayant tenté de répliquer ces résultats n'ont pas toujours retrouvé de latéralisation du déficit.

Chez des patients schizophrènes non traités, certains auteurs confirment la présence d'un déficit asymétrique de désengagement de l'attention, latéralisé à Gauche (Potkin et al. 1989, Wigal et al. 1997, Maruff et al. 1995). Carter et al. (1996) mettent en évidence une corrélation entre ce déficit et les hallucinations auditives, avec une relation hypothétique entre ces symptômes et une pathologie temporelle Gauche.

Le même type de tâche réalisé chez des patients schizophrènes en rémission, traités par neuroleptiques, ne permet pas de mettre en évidence une asymétrie, mais plutôt une lenteur générale. Les auteurs postulent que les résultats de Posner seraient en lien avec la phase aiguë et que les traitements pourraient faire disparaître ce déficit (Strauss et al. 1991 ; Gold et al. 1992 ; Nestor et al. 1992 ; Maruff et al. 1995).

Les études récentes de notre équipe (Daban et al. 2004, Amado et al 2006, *Schizophrenia Research, soumis à publication*) ont retrouvé ce déficit de désengagement de l'attention chez des patients traités et non traités, avec une forte influence de la désorganisation clinique. La comparaison des performances au Cued Target Detection Task (CTD), épreuve attentionnelle dérivée du paradigme de Posner, entre des patients traités par antipsychotiques atypiques et des sujets contrôles (Daban et al. 2004), met en évidence des TR identiques chez les patients traités et chez les contrôles lors d'un test de réaction de choix (CRT *Choice Reaction Task*) ; alors qu'au CTD on retrouve un déficit de désengagement sans asymétrie, par augmentation du coût attentionnel, chez les patients comparé aux contrôles. On ne note pas de relation avec la symptomatologie clinique. Ces résultats permettent de proposer l'hypothèse d'un déficit de désengagement de l'attention dû à la maladie puisque retrouvé chez des patients sous neuroleptiques comme chez des patients sous antipsychotiques de deuxième génération. L'étude des performances au CTD chez des patients non traités, puis revus 6 semaines après un traitement par risperidone (Amado et al 2006, *Schizophrenia Research, soumis à publication*), a été effectué avec le CTD sur lequel on a introduit une variation attentionnelle créant une interruption de la fixation (CTD Gap). On observe alors un effet Gap moins marqué chez les patients par rapport aux contrôles, un index d'alerte nul en condition Gap, avec une forte influence de la désorganisation clinique sur la détection rapide d'un stimulus. On observe une absence de modification des temps de réaction au CTD après 6 semaines de traitement, mais l'amélioration de la désorganisation va de pair avec une meilleure détection du stimulus attendu. De même l'amélioration des symptômes négatifs évolue avec ce même indice et avec une amélioration du coût attentionnel. L'atteinte de l'effet Gap attentionnel au CTD permet aux auteurs de conclure à un déficit du désengagement existant aussi chez les patients non traités.

Dans l'hypothèse d'un marqueur phénotypique de vulnérabilité, il reste à observer si le déficit de désengagement attentionnel peut être retrouvé chez des sujets appartenant au spectre de la schizophrénie.

Objectifs de l'étude:

Ils s'agit en premier lieu d'évaluer l'hypothèse d'un marqueur-trait endophénotypique de la maladie : les troubles de l'orientation visuo-spatiale devraient alors être mis en évidence chez des sujets vulnérables comme les apparentés sains de premier degré (fratrie). Nous souhaitons aussi confirmer sur une population plus étendue de patients schizophrènes stabilisés les résultats antérieurs, c'est-à-dire un déficit du désengagement attentionnel lors de cette épreuve. On s'attend à trouver chez certains apparentés soit un déficit du désengagement identique aux patients, soit d'autres anomalies de l'orientation visuo-spatiale conduisant à une diminution de l'efficacité à orienter rapidement son attention dans un environnement spatial. En effet, des apparentés de patients schizophrènes pourraient présenter des déficits différents des patients eux-mêmes, mais en lien avec les troubles de l'orientation visuo-spatiale, comme cela a été montré dans d'autres études concernant des marqueurs pré-attentifs (Ellenbroek & Cook, 2004).

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude expérimentale de type transversale, ayant reçu un avis favorable de la part du CCPPRB.

Population :

Tous les sujets ont signé un consentement après information et lecture des objectifs et du déroulement de la recherche.

Ont été inclus :

- 20 sujets schizophrènes (DSMIV) de 18 à 50 ans stabilisés, traités par monothérapie antipsychotique;
- 20 témoins sains appariés aux patients pour l'âge, le sexe et le niveau d'études;
- 20 apparentés de premier degré de sujets schizophrènes (fratries), de 18 à 50 ans.

Critères d'inclusion / d'exclusion :

Tout sujet présentant une imprégnation alcoolique récente ou ancienne, un abus ou une dépendance aux toxiques (autre que le tabac) est exclu.

Les patients:

- diagnostic de schizophrénie selon les critères du DSMIV ;
- 18 à 50 ans ;
- Stabilisés, suivis en ambulatoires ;
- Traités en monothérapie ou bithérapie d'antipsychotiques à doses stables depuis au moins 3 semaines ;
- Indemnes de toute pathologie somatique évolutive ;
- Les sujets sont exclus en cas de traitement par Benzodiazépines, antidépresseurs ou thymorégulateurs.

Les fratries:

- 18 à 50 ans ;
- Les sujets sont exclus en cas de trouble de l'axe I du DSMIV.

Les témoins:

- 18 à 54 ans ;
- Sujets sains sans antécédents psychiatriques, pas de traitement psychotrope en cours, et sans antécédents psychiatriques familiaux jusqu'au second degré de parenté.

Outils d'évaluation

Outils d'évaluation cliniques

La DIGS 3.0 (Diagnostic Interview for Genetic Studies) est réalisée pour rechercher chez les fratries et les témoins un trouble de l'axe 1 du DSM (qui constitue un facteur d'exclusion de l'étude) et chez les patients dans le but d'attester le diagnostic de schizophrénie.

Un examen neuropsychologique : l'efficacité intellectuelle est mesurée à la WAISIII, les fonctions exécutives sont évaluées à l'aide du Wisconsin Card Sorting Test (WCST).

Un examen clinique et neurologique, à la recherche de signes neurologiques mineurs (neurological soft signs, NSS) (Krebs & al, 2001)

L'évaluation clinique est réalisée au moyen de la PANSS (Positive and Negative Subscale in Schizophrenia). (Kay et Opler, 1987).

Epreuves cognitives :

Le **CRT (Choice Reaction Task)** : il s'agit d'une épreuve de réaction de choix, explorant les phénomènes de préparation à l'action motrice. Le sujet doit appuyer sur une précelle lorsqu'un carré rouge apparaît au centre de l'écran, et ne pas répondre lorsque le carré est vert. Il existe deux conditions : 50% avec une alerte préalable (flash), 50% sans alerte. Le délai séparant alerte (flash) et cible, appelé ISI, est de 500 ou de 2000ms. Les TR sont mesurés pour chaque délai, et pour chaque condition (alerte ou non).

Le **CDT (Cued Target Detection Task)** : l'épreuve utilisée dans notre étude est adaptée des travaux de Witte et al. (1997). Nous avons introduit une variation de l'engagement attentionnel qui correspond à la condition Gap: le point de fixation central s'éteint 200ms avant l'arrivée de la cible : il induit une libération forcée de la fixation (ce qui produit un désengagement induit). L'objectif est, en condition Gap, d'étudier ce que deviennent les capacités de détection lorsqu'on libère la fixation. L'effet Gap est la différence de temps de réaction mesurée pour chaque condition, dans chaque groupe, entre condition No-gap et condition Gap. Gomez et al. (1998) observent qu'il est de l'ordre de 33ms par rapport à la condition No Gap chez le sujet sain.

Les sujets réalisent 160 essais, dont 80 en condition valide, 20 en condition neutre, 20 en condition invalide 20 en condition No Cue, et 20 en condition Central Cue. Les modalités de ces essais sont détaillées sur la figure 2. Nous recueillons les TR dans chaque type d'essai.

Méthode statistique utilisée :

Des analyses intragroupes avec T-tests pour échantillon unique ont été réalisées pour tester la validité de l'index de préparation à l'action du CRT et des différents index du CTD ainsi que l'existence des différences Droite/Gauche des RT.

Comparaison Patients/témoins/fratries :

Les comparaisons entre les caractéristiques cliniques ont été réalisées par une ANOVA à un seul facteur : le groupe.

Pour l'étude du CRT, les comparaisons entre les trois groupes patients, témoins et fratries ont été effectuées par une ANOVA à trois facteurs : un facteur fixe le groupe, et deux facteurs à mesures répétées, l'ISI (500 ou 2000ms) et la condition (avec/sans flash ou alerte).

L'étude du CTD a été réalisée séparément dans la situation Gap et No Gap. Les comparaisons des TR entre les trois groupes (patients, témoins, fratries) ont été effectuées par une ANOVA à deux facteurs : un facteur fixe le groupe et un facteur à mesures répétées la condition (Valide, Invalide, Undued, Double Cued). Les différents indices ont été comparés par une ANOVA à un seul facteur, le groupe. Lorsque des effets « groupe » étaient significatifs, des comparaisons post hoc des groupes deux à deux ont été effectuées avec le test de Tukey.

Comparaison Gap/No Gap :

L'étude des différences entre les TR du CTD en situation Gap versus No Gap a été réalisée dans chaque groupe avec une ANOVA à deux facteurs répétés : la situation (Gap/No Gap) et la condition (Valide, Invalide, Uncue, Double Cue, Central Cue).

Résultats :

Données sociodémographiques et cliniques (pour les patients)

Tableau 1Z données sociodémographiques et cliniques.

	Patients		Fratries		T ^m moins	
Sexe	N=20 H=14 F=6		N=20 H=12 F=8		N=20 H=15 F=5	
Latéralisation	D=17 Z M=3 G=0 M (SD)		D=16 Z M=2 G=3 M (SD)		D=15 Z M=3 G=2 M (SD)	
Age	31,7	(7,8)	30,35	(9,4)	30,55	(8,6)
Etudes	12,9	(2,4)	15	(2,6)	12,6	(2,1)
QI (WaisIII)	N=8		N=7		N=5	
QI T	93.7	(7.8)	106.7	(6.5)	105.4	(20.1)
QIV	99.6	(11)	104.7	(8.1)	106	(11)
QIP	88	(9.6)	107.7	(5.8)	109.2	(33.7)
Age de début Des troubles	22,1	(4,6)				
Durée du dernier traitement (mois)	29,4	(9,9)				
PANSS	Total 59,25 (13,3)					
	Positif 12 (4,5)					
	Négatif 16,6 (5,8)					
	Dysorganisés 6,9 (1,9)					
TLC	4	(1)				

20 sujets ont été évalués dans chaque population : l'âge n'est pas différent entre les trois groupes ($F_{2,57}=0.14$ $p=0.87$). Le nombre d'années d'études est significativement plus élevé dans les fratries comparativement aux patients ($p=0.02$) et aux témoins ($p=0.008$).

Concernant le QI (WAISIII), à la date d'arrêt de l'étude, de nombreuses évaluations sont encore en cours. Une comparaison entre les trois groupes n'a pu être effectuée.

Pour les échelles de soft signs (NSS), Simpson Angus (SA) et AIMS, les fratries ne sont pas différentes des témoins et le score des patients est toujours plus élevé (SSN $p<0.017$; SA $p<0.021$; AIMS $p<0.028$).

Résultats au CRT :

Tableau 2 : Temps de réaction et index de préparation □ l'activation au CRT : moyennes et écarts types.

	SCZ (n=20)			CONT (n=20)			FRA (n=20)		
	ISI 500 Moy (SD)	ISI 2000 Moy (SD)		ISI 500 Moy (SD)	ISI 2000 Moy (SD)		ISI 500 Moy (SD)	ISI 2000 Moy (SD)	
No warning	478 (144)	495 (109)		387 (85)	413 (103)		395 (53)	427 (73)	
With warning	423 (144)	479 (109)		344 (85)	403 (102)		342 (58)	398 (72)	
Index de préparation □ l'activation	56 (45)	15 (24)		43 (31)	11 (22)		54 (32)	29 (25)	

En ce qui concerne les Temps de Réaction, il existe globalement une différence significative entre les trois groupes ($F_{2,57}=4.8$ $p=0.01$). Ils sont plus longs chez les patients que chez les témoins ($p=0.02$) et les fratries ($p=0.029$) (différence moyenne 82ms). Il n'y a pas de différence significative entre témoins et fratries ($p=0.99$).

Les temps de réaction sont plus longs en ISI 2000 qu'en ISI 500 ($F_{1,57}=110.7$ $p<10^{-3}$), ceci indépendamment du groupe puisque l'effet d'interaction est non significatif ($F_{2,57}=1.7$ $p=0.19$).

Pour l'index de préparation à l'action, il est toujours significativement différent de zéro dans les trois groupes ($p < 10^{-3}$). Il ne diffère pas significativement entre les trois groupes ($F_{2,57}=0.1$ $p=0.90$). Cet index est plus prononcé en ISI500 qu'en ISI 2000 ($F_{1,57}=51.2$ $p < 10^{-3}$).

Résultats au CTD

Tableau 3Z Temps de R^e action au CTD pour les différents types d'essais

	SCZ (n=20)		SCZ (n=20)		CONT (n=20)		CONT (n=20)		FRA (n=20)		FRA (n=20)	
	NO GAP		GAP		NO GAP		GAP		NO GAP		GAP	
	Moy	(SD)	Moy	(SD)	Moy	(SD)	Moy	(SD)	Moy	(SD)	Moy	(SD)
Valide	366	(93)	356	(107)	328	(48)	306	(50)	323	(52)	324	(60)
Invalide	398	(88)	390	(116)	364	(56)	341	(58)	351	(62)	362	(72)
Double-cue (neutre)	378	(83)	376	(112)	354	(50)	325	(52)	337	(54)	342	(64)
Uncued (non loc)	406	(100)	386	(105)	371	(60)	338	(52)	355	(57)	356	(61)
Central	412	(110)	374	(85)	358	(56)	339	(42)	350	(52)	358	(55)

En condition No Gap :

- Temps de Réaction :

Lorsqu'on considère l'ensemble des essais, nous observons une tendance à une différence entre les trois groupes ($F_{2,57}=2.78$ $p=0.07$). Le test de Tukey indique une tendance des temps de réaction à être plus longs chez les patients que chez les fratries ($p=0.07$). Il n'y a pas de différence entre Témoins et Fratries.

- *TR selon les types d'essais* : L'effet « condition » est très significatif ($F_{4,228}=30.3$ $p < 10^{-4}$), l'interaction entre groupe et condition est non significatif ($F_{8,228}=1.28$ $p=0.25$). Dans les trois populations les TR sont les plus rapides en condition valide et les plus lents en condition invalide, la condition neutre étant intermédiaire.

- *Différences Droite/Gauche* : en condition valide, les temps de réaction sont plus longs à droite dans les trois groupes : chez les patients ($t_{19}=2.1$ $p=0.049$, différence moyenne= 14ms), chez les témoins ($t_{19}=2.9$ $p=0.009$, différence moyenne= 16ms), et chez les fratries ($t_{19}=1.8$ $p=0.08$, différence moyenne=7.5ms). On ne note pas de différence Droite /Gauche en condition invalide.

- Extraction d'index à partir des TR:

Dans les trois groupes l'index de validité, le bénéfice attentionnel et le coût attentionnel sont significativement différents de zéro ($p < 0.002$, $p < 0.01$, $p < 0.05$ respectivement). Seul le bénéfice attentionnel montre une tendance à être différent entre les trois groupes ($F_{2,57}=2.97$ $p=0.059$), le test de Tukey indique une tendance à ce que le bénéfice attentionnel soit plus faible chez les patients que chez les témoins ($p=0.07$). On n'observe pas de différence significative entre patients et fratries, ni entre fratries et témoins.

En condition Gap :

- Temps de Réaction :

Lorsqu'on examine l'ensemble des TR, ceux ci ne sont pas significativement différents entre les trois groupes ($F_{2,57}=2$ $p=0.14$).

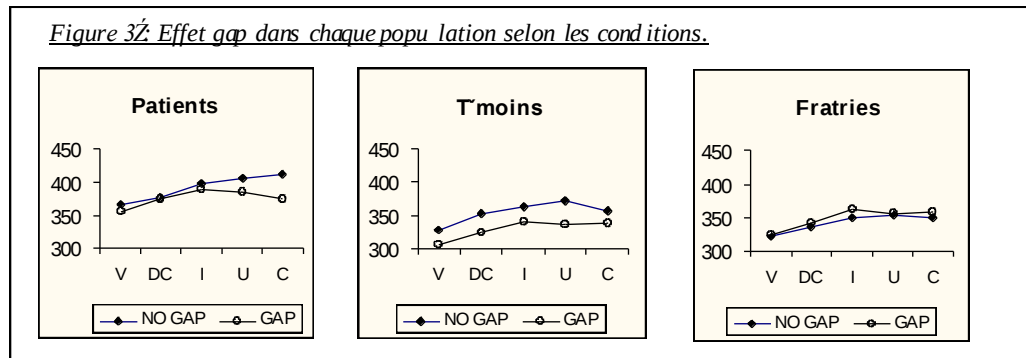
TR selon le type d'essai : L'effet « condition » est très significatif ($F_{4,228}=23.8$ $p < 10^{-4}$), l'interaction entre groupe et condition est non significative ($F_{8,228}=0.65$ $p=0.70$). Comme dans la condition No Gap, les TR sont les plus rapides en condition valide et les plus lents en condition invalide, la condition neutre étant intermédiaire.

Comparaison droite/gauche : dans les fratries, le temps de réaction est significativement plus grand à droite qu'à gauche en condition valide ($t_{19}=2.25$ $p=0.036$, différence moyenne= 8ms), différence non

retrouvée chez les patients et les témoins. On ne note pas de différence Droite/gauche en condition invalide.

- **Extraction d'index :** Dans les trois groupes, l'index de validité, le bénéfice attentionnel sont significativement différents de zéro ($p < 10^{-3}$, $p < 0.004$). Le coût attentionnel est significativement différent de zéro chez les témoins et les fratries ($p < 0.002$) et non significatif chez les patients ($p = 0.087$). Les indices ne sont pas différents entre les trois groupes ($p > 0.70$).

Comparaison Gap/no gap: analyse dans chaque groupe :



-Dans les fratries, les temps de réaction ne sont pas significativement plus grands en No Gap qu'en Gap ($F_{1,19}=0.63$ $p=0.44$) et l'interaction entre «effet Gap» et «l'effet condition» est non significative ($F_{4,76}=0.93$ $p=0.45$). L'«effet Gap» n'est pas retrouvé.

-Chez les patients nous observons une interaction significative entre l'«effet Gap» et l'effet «condition» ($F_{4,76}=2.7$ $p=0.038$). L'effet Gap n'est retrouvé que pour la condition uncued ($p=0.049$, différence moyenne=20ms).

-Chez les témoins : les temps de réaction sont toujours plus grands en No Gap qu'en Gap, ($F_{1,19}=11.4$ $p=0.003$). L'interaction entre l'«effet Gap» et l'effet «condition» n'est pas significative ($F_{4,76}=1.6$ $p=0.18$). On retrouve donc un «effet gap» pour tous les types d'essais (différence moyenne=25ms).

Discussion :

Les résultats énoncés, en étudiant l'effet Gap dans chaque population : parmi les frères et soeurs de sujets schizophrènes, ainsi que chez les patients et les témoins, sont en faveur d'un déficit du désengagement.

Le temps de réaction au CRT et CTD est comparable dans les deux populations fratries et témoins tandis qu'il est allongé chez les patients. Dans les trois populations l'index de préparation à l'action au CRT est conservé.

Il existe une asymétrie Droite-Gauche, au CTD en condition valide avec un TR plus long à droite chez les fratries comme dans les deux autres groupes de comparaison.

Enfin, chez les patients, le bénéfice attentionnel, est plus faible que dans les fratries ou chez les témoins qui ne diffèrent pas entre eux.

En ce qui concerne l'hypothèse d'un déficit du désengagement existant dans les fratries de patients, celui-ci est mis en évidence par une disparition de l'effet Gap dans toutes les conditions. On n'observe pas toutefois d'augmentation du coût attentionnel au CDT avec le paradigme utilisé. C'est la première étude qui mentionne un déficit du désengagement dans les fratries de patients schizophrènes.

On peut affirmer également que notre groupe de patients ne présente pas d'effet Gap évident, sauf en condition uncued. Dans cette dernière condition, il n'y a pas d'indice visuel qui engage l'attention, il est donc plus simple pour les patients de se désengager lors d'une interruption de la fixation par un gap attentionnel. Chez les contrôles on observe un effet gap quel que soit le type d'essai. On ne peut pas mettre en évidence l'augmentation du coût attentionnel chez les patients dans cette étude, alors qu'elle avait été retrouvée dans une étude antérieure chez des patients schizophrènes traités (Daban et al.

2004). Dans la précédente étude, le nombre de sujets recrutés était plus faible que dans notre groupe (13 sujets vs 20 sujets dans notre population), et la durée moyenne de la maladie de 3,9 contre 9,7 ans pour notre étude. La durée de traitement stable était supérieure à 3 mois seulement pour la moitié des patients, alors que dans notre groupe la moyenne est à 22 mois. Ces facteurs renvoient aux résultats de l'étude de Maruff et al. (1995) qui comparent des patients traités récemment par neuroleptiques à des patients traités au long cours. Ils observent une absence de modification des coût et bénéfice attentionnels chez ces derniers et concluent que le déficit du désengagement n'existe que chez des patients non traités ou récemment médicalisés. Dans notre étude l'introduction des procédures Gap/No Gap permet d'approfondir cette question et de montrer que le déficit du désengagement existe aussi chez les patients traités au long cours.

Différentes hypothèses ont été proposées pour expliquer la facilitation des TR induit par le Gap : il agit comme un signal d'alerte (Reuter Lorentz & al. 1991 ; Kingstone & Klein 1993), induit un désengagement de l'attention (Fisher & Breitmeyer 1987). Des études électrophysiologiques (Hillyard & Picton 1987) indiquent que le signal d'alerte crée un état d'alerte et de préparation motrice. La préservation de l'index de préparation à l'action au CRT500ms et de l'index d'alerte au CTD-No Gap avec un SOA survenant dans les mêmes délais, écarte la responsabilité d'une atteinte de l'alerte ou d'une altération de la préparation motrice pour expliquer l'absence d'effet gap. On retient donc l'hypothèse de déficit du désengagement comme mécanisme principal. Csibra & al. (1997) étudient l'effet Gap couplé à l'enregistrement électrophysiologique de potentiels précoces, lors d'une épreuve de saccades oculaires chez des sujets sains. Ils observent un pic pariétal environ 40ms après l'apparition de la cible, qui pourrait refléter un processus de pré-désengagement ; ce pic est plus grand en condition overlap (non extinction du point de fixation lors de l'apparition de la cible). Ce phénomène prouve l'implication des structures pariétales dans le processus de gap attentionnel. Le déficit du désengagement retrouvé dans les fratries et chez les patients pourrait donc refléter un dysfonctionnement pariétal, déjà mis en évidence par Posner (1988) chez des patients traités et non traités.

Dans les fratries, nous ne trouvons pas d'atteinte des temps de réaction. Aucune étude ne s'est intéressée aux temps de réaction en orientation visuelle dans les familles de patients, mais plusieurs auteurs ont montré des TR augmentés lors du CPT (Continuous Performance Task), une épreuve d'attention soutenue (D'Amato et al. 1998, Laurent et al. 2000). Enfin de nombreuses études montrent des corrélations entre TR augmentés au CPT dans les fratries et traits de personnalité schizotypiques, mais ces études sont peu comparables entre elles (Franke & Al, 1994 ; Keefe & Al, 1997 ; Chen & Al, 1998). Nos résultats diffèrent donc de ceux de ces études : les test réalisés sont très différents, ils mettent en jeu des choix décisionnels plus complexes que ceux de notre étude, avec nécessité de maintien en mémoire du stimulus, en particulier dans le choix de la cible.

L'étude des trois populations montre un TR significativement allongé à Droite par rapport aux stimuli de l'hémichamp gauche en condition valide. L'existence d'une asymétrie droite- gauche en orientation visuelle n'a été clairement retrouvée chez des patients schizophrènes que lors de SOA de 100-150ms avec un déficit latéralisé à gauche (Posner 1988, Carter et al. 1992). Cependant des résultats contradictoires ont été retrouvés lors d'utilisations de SOA différents (Wigal et al. 1997, Maruff et al. 1995). De plus l'existence d'une asymétrie semble dépendre également du type de population sélectionnée (patients traités, non traités, en rémission ou pas), et Maruff et al. (1995) n'ont pas retrouvé d'asymétrie hémisphérique chez des patients traités au long cours. La mise en évidence d'une asymétrie dans les trois populations, y compris chez les sujets contrôles, pose une question qui ne peut être résolue dans cette étude. Il faudrait dans une étude ultérieure pouvoir confronter nos résultats avec ceux obtenus lors d'un paradigme utilisant des SOA de 100-150 ms avant d'établir des conclusions définitives.

En CTD gap et no gap, l'effet de validité est significatif dans les trois groupes, c'est-à-dire que les TR en condition valide sont toujours plus courts qu'en condition invalide, la condition neutre (double cue) étant intermédiaire. Posner and Cohen (1984) ont mis en évidence lors d'un paradigme d'orientation visuelle simple un phénomène d'inhibition de retour survenant pour un SOA de 350ms avec une condition valide nécessitant alors un délai plus important que la condition invalide. Ce phénomène trouve son explication dans le fait que les sujets sains lors d'une exploration du champ visuel, ne ré-explorent pas rapidement un champ visuel déjà exploré (Taylor & al, 2000, pour revue voir Kébir et al. L'Encéphale, soumis à publication). Cependant, le CTD utilisé dans notre étude est plus complexe

avec l'introduction des conditions (Double Cue et no cue). Dans des conditions de détection visuelle de paradigmes complexes, l'inhibition de retour peut être retardée (*Taylor & al, 2000*).

Les TR sont augmentés au CRT ainsi qu'au CTD en situation No Gap, chez les patients par rapport aux deux autres populations. Un ralentissement des TR chez des patients schizophrènes avait été retrouvé au CTD par Posner et al. (1988), Maruff et al. (1995), et Wigal et al. (1997) ; ces auteurs mettaient en cause un ralentissement psychomoteur général dû à la maladie. Ngan et Liddle (2000) montrent également un ralentissement des TR à des tests d'attention simple et d'attention sélective chez des patients schizophrènes traités par antipsychotiques par rapport aux contrôles. Ce ralentissement n'avait pas été retrouvé lors de la précédente étude (Daban et Al. 2004), sans doute par manque de puissance dû au nombre de sujets inclus (13 patients).

Au CRT, l'index de préparation à l'action ne diffère pas significativement dans les trois populations ; on n'a donc pas d'atteinte de cet index, chez les patients ou fratries. L'étude actuelle s'adresse à une population de patients stabilisés. Dans l'étude de Daban et al (2004) une tendance à une diminution de l'effet d'alerte était retrouvée, mais plusieurs patients étaient en phase subaiguë d'instauration du traitement. Par ailleurs, Amado et al (2006, Schizophrenia research, soumis à publication) utilisant le même paradigme chez des patients non traités revus après 6 semaines de traitement par rispéridone, constatent à 6 semaines un index de préparation à l'action très diminué pour un délai de 500ms. Ils évoquent dans les premières semaines d'hospitalisation un effet sédatif dû à l'instauration du traitement.

Concernant d'autres déficits de l'orientation visuelle, on ne note pas d'atteinte des temps de réaction ou des index calculés chez les fratries ni chez les témoins, mais il existe une tendance à l'atteinte du Bénéfice Attentionnel chez les patients en condition No Gap. cette condition maximise les difficultés attentionnelles par maintien de la fixation, et donc rend plus évident ce déficits. L'atteinte du Bénéfice Attentionnel signifie que les patients schizophrènes traités présentent une anomalie de la détection des stimuli attendus. Des résultats comparables ont été montrés par Carter et al. (1992), chez des patients non traités.

Limites : Contrairement aux autres études, nous n'avons pas retrouvé d'atteinte du coût attentionnel chez les patients et nous n'avons pu le mettre en évidence chez les fratries. Ceci est sans doute dû au choix du SOA différent de la plupart des autres études (*Strauss & al, 1991 ; Gold & al, 1991 ; Nestor & al, 1992 ; Maruff & al, 1995*). Ces expérimentations comparent, comme dans le paradigme initial de Posner (1980), un SOA court (100 ou 150ms) à un SOA long (800ms). Dans nos expériences, nous avons choisi un SOA intermédiaire, pour s'assurer que les patients pouvaient soutenir leur attention, et pseudo-randomisé de 350 à 500ms afin d'éviter un effet d'apprentissage par répétition. Ce délai spécifique a été choisi car il montre chez des patients non traités (*Amado et al, Schizophrenia Research 2006, soumis à publication*), des corrélations entre symptômes cliniques, effet du traitement et orientation visuelle. En effet la désorganisation module la capacité à détecter des stimuli attendus avant et après traitement. De même il a été observé une corrélation entre amélioration des symptômes négatifs et amélioration de la détection visuelle après 6 semaines de traitement.

De plus, concernant la population de fratries que nous avons choisi, elle n'inclue pas stricto sensu de frères et sœurs de patients qui inclus dans notre étude, mais de fratries de patients schizophrènes recrutés parmi les frères et sœurs de nos patients ou par voie d'annonce dans des associations de familles. Il aurait été méthodologiquement plus rigoureux de prendre uniquement des siblings. Ainsi les deux populations « patients » et « fratries » auraient été plus homogènes pour la comparaison. Cette stratégie aurait permis de rechercher des caractéristiques identiques pour les anomalies attentionnelles observées au sein d'une même famille.

Enfin, nous avons choisi d'apparier les patients aux témoins pour l'âge et le niveau d'études. Cet appariement ne s'est donc pas fait par rapport aux familles. Cependant, nos trois groupes restent globalement comparables pour ces caractéristiques principales, et l'épreuve de visual orienting est assez peu dépendante du niveau d'études ou du QI.

Perspectives : Notre étude présente apporte de nouvelles données concernant les résultats déjà montrés chez des apparentés de patients schizophrènes dans le domaine des mécanismes préattentifs. Chez les fratries, il a été montré en électrophysiologie pour des stimuli auditifs des déficits significatifs de sensorigating (*Clementz et al. 1998, Braff et al. 2000*), ainsi que de déficits à la

Mismatch Negativity (MMN) réduit (Braff *et al.* 2004). Des déficits au Visual Backward Masking (Green *et al.* 1997) ont également été mis en évidence chez les fratries. Ces tests constituent donc de bons marqueurs de vulnérabilité de la maladie dans le domaine préattentif. L'étude actuelle, mettant en évidence un déficit de désengagement attentionnel chez les fratries dans le domaine de la détection visuelle dans un champ visuel complexe, permet de proposer un nouveau marqueur préattentif visuospatial de vulnérabilité de la schizophrénie.

Enfin, cette étude apporte de nouvelles pistes concernant les structures cérébrales en cause dans les phénomènes de désengagement et de Gap attentionnel. Selon Posner et Petersen (1990), les zones cérébrales impliquées dans le désengagement de l'attention sont plus particulièrement le cortex pariétal, alors que le réseau antérieur (cortex frontal) aurait un rôle dans la détection de la cible et la planification de réponses appropriées. L'étude des mécanismes de saccades oculaires avec Gap montrent que les systèmes pariétal et frontal sont mis en jeu. Csibra *et al.* (1996) ont démontré en électrophysiologie le rôle des structures pariétales dans le Gap attentionnel. Müri *et al.* (1999) relient l'apparition d'express-saccades lors du Gap saccadique chez le sujet sain, au fonctionnement du cortex frontal dorso-latéral (DPFC). Gomez (1995) démontre que les structures cérébrales en jeu dans le Gap manuel et saccadique sont identiques. Notre équipe a réalisé, en parallèle à cette étude, une épreuve de Gap saccadique lors de saccades simples : les résultats sont l'observation d'une distribution des saccades lors des saccades simples avec Gap analogues chez les fratries et les témoins, alors qu'il existe un grand nombre d'express-saccades chez les patients non traités. Si on considère que c'est le DPFC qui est responsable de la génération des express-saccades, il ne semble pas être en cause dans les difficultés survenant en Gap attentionnel chez les fratries. En conséquence, le déficit de désengagement que nous trouvons semble ne concerner que le cortex pariétal, alors qu'il impliquerait les deux systèmes frontal et pariétal chez les patients.

Ces résultats confortent les observations de Danckert *et al.* (2004), qui suggèrent que le cortex pariétal postérieur serait impliqué dans la physiopathologie de la schizophrénie surtout pour expliquer les anomalies visuo-attentionnelles, dans le contrôle moteur et dans l'imagerie motrice.

Conclusion :

Cette étude est la première étude qui met en évidence un déficit de désengagement chez des fratries de patients schizophrènes en utilisant une épreuve adaptée du paradigme de Posner. Nous montrons également qu'il existe différentes manières de mettre en évidence un déficit de désengagement attentionnel, soit par l'augmentation du coût attentionnel d'une part, soit par introduction de Gap attentionnel, comme c'est le cas dans notre étude.

Nos résultats nous permettent de proposer ce déficit de désengagement comme étant un nouveau marqueur de vulnérabilité de la schizophrénie, dans le domaine cognitif. Nous projetons d'approfondir nos résultats en utilisant le CTD avec d'autres délais de SOA afin de retrouver certains résultats de la littérature concernant la symétrie hémisphérique de l'attention. D'autre part nous souhaiterions évaluer des siblings, afin de déterminer s'il existe des patterns familiaux d'atteinte de l'orientation visuelle. Enfin nous voudrions étendre ces évaluations à d'autres populations vulnérables (sujets schizotopes, ou prodromiques avant l'éclosion de la maladie schizophrénique).

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai des soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

Bibliographie.

1. Addington J, Addington D, et al. Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1991;**5**(2):123-34.
2. Addington J et Al. Distractibility and symptoms in schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neurosciences* 1997;**22**(3):180-4.
3. Adler LE, Pachtman E, et al. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1982;**17**(6):639-54.
4. Alegria J. Sequential effects of foreperiod durations. In PMA Rabbit, S dornic (eds) *Attention and Performance*. New York: Academic Press, 1975. pp 1-10.
5. Amado I, Galinowski A, et al. Effects of lithium on saccadic eye movements in healthy subjects in a ten-day double-blind placebo-controlled cross-over pilot study. *Pharmacopsychiatry* 2005;**38**(6):321-5.
6. Amado I, Olie JP. Effects of disorganization on choice reaction time and visual orientation in untreated schizophrenics. *Dialogues in Clinical Neurosciences* 2006;**8**(1):53-8.
7. Amado-Boccaro I, Gougoulis N, et al. Effects of antidepressants on cognitive functions: a review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 1995;**19**(3):479-493.
8. Andreasen NC. Thought, language, and communication disorders. I. Clinical assessment, definition of terms, and evaluation of their reliability. *Archives of General Psychiatry* 1979;**36**(12):1315-1321.
9. Andreasen NC. The Scale for the assesment of negative symptoms (SANS). Iowa City: The university of Iowa, 1983.
10. Andreasen NC. The Scale for the Assesment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City: the University of Iowa, 1984.
11. Andreasen NC, O'Leary DS, et al. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naïve patients. *Lancet* 1997;**349**(9067):1730-4.
12. Anscombe R. The disorder of consciousness in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1987;**13**(2):241-60.
13. Baddeley A. The fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1996;**93**(24):13468-72.
14. Baker CA, Morrison AP. Cognitive processes in auditory hallucinations: attributional biases and metacognition. *Psychological Medicine* 1998;**28**(5):1199-208.
15. Barta PE, Pearlson GD, et al. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1990;**147**(11):1457-62.
16. Basso MR, Nasrallah HA, et al. Neuropsychological correlates of negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1998;**31**(99-111).
17. Bentall RP, Slade PD. Reality testing and auditory hallucinations: a signal detection analysis. *British Journal of Clinical Psychology* 1985;**24**(3):159-69.
18. Bentall RP, Baker GA, et al. Reality monitoring and psychotic hallucinations. *British Journal of Clinical Psychology* 1991;**30**(3):213-22.
19. Berman I, Viegner B, et al. Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1997;**25**(1):1-10.
20. Bilder RM, Turkel E, et al. Antipsychotic medication effects on neuropsychological functions. *Psychopharmacological Bulletin* 1992;**28**(4):353-66.

21. Bleuler E. Dementia praecox or the group of schizophrenia. New York, 1911. Translated by Zinkin J. New York 1950.
22. Bocca ML, Denise P. Residual effects of hypnotics on disengagement of spatial attention. *Journal of psychopharmacology* 2002;**14**(4):401-5.
23. Braff D, Stone C, et al. Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology* 1978;**15**(4):339-43.
24. Braff D, Light GA. Preattentional and attentional cognitive deficits as targets for treating schizophrenia. *Psychopharmacology* 2004;**174**:75-85.
25. Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Archives of General Psychiatry* 1990;**47**(2):181-188.
26. Braff DL, Grillon C, et al. Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry* 1992;**49**(3):206-15.
27. Brenner HD, Hodel B, et al. Treatment of cognitive dysfunctions and behavioral deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1992;**18**(1):21-6.
28. Briand C, Bélanger R, et al. Implementation of the multi-site Integrated Psychological Treatment (IPT) program for people with schizophrenia. Elaboration of renewed version. *Santé mentale au Québec* 2005;**30** (1):73-95.
29. Broadbent DE. Cognitive psychology: introduction. *British Medical Bulletin* 1971;**27**(3):191-4.
30. Broadbent DE. Decision and stress. New York: Academic press, 1971.
31. Brunbech L, Sabers A, et al. Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy: a comparative review of newer versus older agents. *Drugs* 2002;**62**(4):593-604.
32. Buchanan RW, Holstein C, et al. The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biological Psychiatry* 1994;**36**(11):717-25.
33. Buchsbaum MS, Nuechterlein KH, et al. Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the Continuous Performance Test assessed by positron emission tomography. *British Journal of Psychiatry* 1990;**156**:216-27.
34. Cadenhead KS, Swerdlow NR, et al. Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenic patients and in subjects with schizotypal personality disorder: evidence of inhibitory deficits. *American Journal of Psychiatry* 2000;**157**(10):1660-8.
35. Callejas A, Lupianez J, et al. Modulations among the alerting, orienting and executive control networks. *Experimental Brain Research* 2005;**167**(1):27-37.
36. Cardno AG, Sham PC, et al. Twin study of symptom dimensions in psychoses. *British Journal of Psychiatry* 2001;**179**:39-45.
37. Carter CS, Robertson LC, et al. Attentional asymmetry in schizophrenia: the role of illness subtype and symptomatology. *Progress in Neuro-Pharmacological and Biological Psychiatry* 1994;**18**:661-683.
38. Carter CS, Robertson LC, et al. Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptoms in unmedicated schizophrenia patients. *Biological Psychiatry* 1996;**40**:930-932.
39. Carter CS, Robertson LC, et al. Perceptual and attentional asymmetries in schizophrenia: a further evidence for a left hemisphere deficit. *Psychiatry Research* 1996;**17**(62(2)):111-9.
40. Cash T, Neale J, Cromwell R. Span of apprehension in acute schizophrenics : full report technique. *Journal of Abnormal Psychology* 1972;**79**:322-326.
41. Chapman LJ, Chapman JP. Problems in measurement of cognitive deficit. *Psychological Bulletin* 1973;**79**:380-385.

42. Chen WJ, Liu SK, et al. Sustained attention deficit and schizotypal personality features in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry* 1998;**155**(9):1214-20.
43. Clementz BA, Geyer MA. Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *American Journal of Psychiatry* 1998;**155**(12):648-68.
44. Cochet A, Saoud M, et al. Impact de la remédiation cognitive dans la schizophrénie sur les stratégies de résolution de problèmes et l'autonomie sociale : utilisation du logiciel RehaCom. *L'Encéphale* 2006;**32**(2):189-95.
45. Cohen AS, Forbes CB, et al. Specific cognitive deficits and differential domains of social functioning impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2006;**81**(2-3):227-38.
46. Cohen JD, Servan-Schreiber D. Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychological Review* 1992;**99**(1):45-77.
47. Collette F, Van der Linden M. Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2002;**26**(2):105-25.
48. Cornblatt BA, Lenzenweger MF, et al. The continuous performance test, identical pairs version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients. *Psychiatry Research* 1989;**29**(1):65-85.
49. Cornblatt BA, Keilp JG. Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1994;**20**(1):31-46.
50. Cornblatt BA, Malhotra AK. Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics* 2001;**105**(1):11-5.
51. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *British Medical Journal* 1980;**280**(6207):66-68.
52. Crow TJ. Positive and negative symptoms and the role of dopamine. *British Journal of Psychiatry* 1985;**137**:383-386.
53. Cuesta MJ, Peralta V. Cognitive disorders in the positive, negative and disorganization syndromes of schizophrenia. *Psychiatry Research* 1995;**58**:227-235.
54. Daban C, Amado I, et al. Correlation between clinical syndromes and neuropsychological tasks in unmedicated patients with recent onset schizophrenia. *Psychiatry Research* 2002;**113**(1-2):83-92.
55. Daban C, Krebs MO, et al. Cognitive dysfunctions in medicated and unmedicated patients with recent-onset schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2004;**7**:255-63.
56. Daban C, Amado I, et al. Cognitive dysfunctions in medicated and unmedicated patients with recent-onset schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 2005;**39**(4):391-8.
57. Desimone R, Duncan J. Neural mechanisms of selective visual attention. *Annual Review of Neuroscience* 1995;**18**:193-222.
58. Donahoe CP, Carter MJ, et al. Assessment of Interpersonal Problem-Solving Skills. *Psychiatry* 1990;**53**(4):329-39.
59. Early TS, Posner MI, et al. Left striado-pallidal hyperactivity in schizophrenia. Part II: phenomenology and thought disorder. *Psychiatric developments* 1989;**7**(2):109-121.
60. Eckman PS, Shean GD. Impairment in test performance and symptom dimensions of schizophrenia. *Journal of psychiatric research* 2000;**34**(2):147-53.
61. Egan MF, Goldberg TE, et al. Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2001;**15**(50):98-107.

62. Ensum I, Morrison AP. The effects of focus of attention on attributional bias in patients experiencing auditory hallucinations. *Behavioral Research and Therapy* 2003;**41**(8):895-907.
63. Epstein JI, Keefe RS, et al. Impact of neuroleptic medications on continuous performance test measures in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1996;**39**(10):902-5.
64. Estes WK, Taylor HA. Visual detection in relation to display and redundancy of critical elements. *Perception Psychophysiology* 1966;**1**:9.
65. Fallgatter AJ, Strik WK. Reduced frontal functional asymmetry in schizophrenia during a cued continuous performance test assessed with near-infrared spectroscopy. *Schizophrenia Bulletin* 2000;**26**(4):913-9.
66. Fan J, McCandliss BD, et al. Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of Cognition and Neurosciences* 2002;**14**(3):340-7.
67. Ferguson JM, Wesnes KA, et al. Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. *International Journal of Psychopharmacology* 2003;**18**(1):9-14.
68. Fernandez-Duque D, Posner MI. Brain imaging of attentional networks in normal and pathological states. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2001;**23**(1):74-93.
69. Finkelstein JR, Cannon TD, et al. Attentional dysfunctions in neuroleptic-naïve and neuroleptic-withdrawn schizophrenic patients and their siblings. *Journal of Abnormal Psychology* 1997;**106**(2):203-12.
70. Fiszdon JM, Cardenas AS, et al. Predictors of remediation success on a trained memory task. *Journal of Nervous Mental Disorders* 2005;**193**(9):602-8.
71. Freedman R, Adler LE. Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1987;**13**(4):669-78.
72. Frith CD. The cognitive neuropsychology of schizophrenia: Lawrence Erlbaum, 1992.
73. Garrabé J. Les psychoses aiguës selon Henry Ey. *Confrontations Psychiatriques* 2002;**43**:93-107.
74. Gjerde PF. Attentional capacity dysfunction and arousal in schizophrenia. *Psychological Bulletin* 1983;**93**(1):57-72.
75. Gooding DC, Braun JG, et al. Attentional network task performance in patients with schizophrenia-spectrum disorders: evidence of a specific deficit. *Schizophrenia Research* 2006;**88**(1-3):169-78.
76. Granholm E, Asarnow RF, Marder SR. Display visual angle and attentional scanpaths on the span of apprehension task in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 1996;**105**(1):17-24.
77. Gray JA, Feldon J, et al. The neuropsychology of schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences* 1991;**14**:1-84.
78. Green MF, Hughdahl K, et al. Dichotic listening during auditory hallucinations in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1994;**151**(3):357-62.
79. Green MF, Nuechterlein KH, et al. Backward masking in schizophrenia and mania. I. Specifying a mechanism. *Archives of General Psychiatry* 1994;**51**(12):939-44.
80. Green MF, Marshall BD Jr, et al. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *American Journal of Medical Genetics* 1997;**154**(6):799-804.
81. Green MF, Kern RS, et al. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia Bulletin* 2000;**26**(1):119-36.
82. Hardy Bayle MC. Planification de l'action et communication schizophrénique. *Psychologie Française* 1992;**37**(3-4):235-244.

83. Harvey PD, Earle-boyer EA, et al. Cognitive deficits and thought disorder: a retest study. *Schizophrenia Bulletin* 1988;**14**(1):57-66.
84. Harvey PD, Moriaty PJ, et al. Practice-related improvement in information processing with novel antipsychotic treatment. *Schizophrenia Research* 2000;**46**(2-3):139-48.
85. Hatashita-Wong M, Silverstein SM. Coping with voices: selective attention training for persistent auditory hallucinations in treatment refractory schizophrenia. *Psychiatry* 2003;**66**(3):255-61.
86. Heaton RK, Gladsjo JA, et al. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 2001;**58**(1):24-32.
87. Heinrichs DW, Hanlon TE, et al. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophrenia Bulletin* 1984;**10**(3):388-98.
88. Hepp HH, Maier S, et al. The Stroop effect in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 1996;**22**(3):187-95.
89. Hindmarch I. A pharmacological profile of fluoxetine and other antidepressants on aspects of skilled performance and car driving. *British Journal of Psychiatry* 1988;**153**:99-104.
90. Hindmarch I, Kerr J. Behavioural toxicity of antidepressants with particular reference to moclobemide. *Psychopharmacology* 1992;**106** (suppl):49-55.
91. Hong KS, Kim JG, et al. Effects of risperidone on information processing and attention in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2002;**53**(1-2):7-16.
92. Hopfinger JB, Buonocore MH, et al. The neural mechanisms of top-down attentional control. *Natural Neurosciences* 2000;**3**(3):284-91.
93. Hugdahl K. Probing temporal lobe functional integrity. Cambridge: MIT press, 1995.
94. Ingram RE. Self-focused attention in clinical disorders: review and a conceptual model. *Psychological Bulletin* 1990;**107**(2):156-76.
95. Ingvar DH, Franzen G. Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Lancet* 1974;**2**(7895):1484-6.
96. Ishigaki T, Tanno Y. The signal detection ability of patients with auditory hallucinations: analysis using the continuous performance test. *Psychiatry and clinical neurosciences* 1999;**53**(4):471-6.
97. Jackson JH. Selected writings of John Hughling Jackson. Taylor J. ed. London: Hodder, 1931-1932.
98. James W. Principles of psychology. New York: Holt, 1890.
99. Kahneman D. Attention and effort. London: Prentice Hall, 1973.
100. Kahneman D, Treisman A. The cost of visual filtering. *Journal of Experimental Psychology, Human Perception and Performance* 1983;**9**(4):510-522.
101. Karlin L. Reaction time as a function of foreperiod duration and variability. *Journal of Experimental Psychology* 1959;**58**:185-91.
102. Kastner S, Ungerleider LG. The neural basis of biased competition in human cortex. *Neuropsychologia* 2001;**39**(12):1263-76.
103. Kay SR, Opler LA. Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1987;**13**:261-276.
104. Kay SR, Sevy S. Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1990;**16**(3):537-45.
105. Kircher TT, Liddle PF, et al. Neural correlates of formal thought disorder in schizophrenia: preliminary findings from a functional magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry* 2001;**58**(8):769-74.
106. Knudsen EI. Fundamental Components of Attention. *Annual Review of Neuroscience* 2007;**6**:57-78.
107. Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia. Edinburg: E&S Livingstone, 1919.

108. Kurtz MM, PJ M, al. e. Symptoms versus neurocognitive test performance as predictors of psychosocial status in schizophrenia: a 1- and 4-year prospective study. *Schizophrenia Bulletin* 2005;**31**(1):167-74.
109. Lansing R, Schwartz E, Lindsey DB. RT and EEG under alerted and nonalerted conditions. *Journal of Experimental Psychology* 1959;**58**:1-7.
110. Laurent A, Bilboa-Tang M, et al. Executive/attentional performance and measures of schizotypy in patients with schizophrenia and in their nonpsychotic first-degree relatives. *Schizophrenia Research* 2000;**46**(2-3):269-83.
111. Lépine JP, Piron JJ, et al. Factor analysis of the PANSS in schizophrenic patients. Proceeding of the 8th International Congress of Psychiatry. 1989 Oct 12-19; Athens, Greece. Amsterdam: Excerpta Medica 1, 1989.
112. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy see comments. *British Journal of Psychiatry* 1987;**151**:145-151.
113. Liddle PF, Barnes TR, et al. Three syndromes in chronic schizophrenia review. *British Journal of Psychiatry* 1989;**Suppl. 7**:119-122.
114. Lindermayer JP, Bernstein-Hyman R, et al. Five-factor model of schizophrenia. *Journal of Nervous Mental Disorders* 1994;**182**(11):631-8.
115. Liu SK, Hwu HG, et al. Clinical symptom dimensions and deficits on the Continuous Performance Test in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1997;**25**(3):211-9.
116. Liu SK, Chen WJ, et al. Effects of atypical neuroleptics on sustained attention deficits in schizophrenia: a trial of risperidone versus haloperidol. *Neuropsychopharmacology* 2000;**22**(3):311-9.
117. Lopez-Luengo B, Vasquez C. Effects of Attention Process Training on cognitive functioning of schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 2003;**119**(1-2):41-53.
118. Ludewig K, Geyer MA, Vollenveider FX. Deficits in Prepulse Inhibition and habituation in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2003;**54**(2):121-128.
119. Macleod CM. Half a century of research on the stroop effect: an integrative review. *Psychological Bulletin* 1991;**109**(2):163-203.
120. Macleod CM, Dunbar K. Training and Stroop-like interference: evidence for a continuum of automaticity. *Journal of Experimental Psychology, Learning, Memory and Cognition* 1988;**14**(1):126-35.
121. Marrocco RT, Davidson MC. The attentive brain. MIT press ed: Raja Parasulanam, MIT press, 1998.
122. Maruff P, Hay D, et al. Asymmetries in the covert orienting of visual spatial attention in schizophrenia. *Neuropsychologia* 1995;**1995**(33):1205-23.
123. Mass R, Wolf K, et al. Differential sustained attention/vigilance changes over time in schizophrenics and controls during a degraded stimulus Continuous Performance Test. *European Archives of Clinical Neuropsychology* 2000;**250**(1):24-30.
124. Mc Ghie A, Chapman J. Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *British Journal of Medical Psychology* 1969;**24**:103-116.
125. McGurk SR, Mueser KT, et al. Cognitive and symptom predictors of work outcomes for clients with schizophrenia in supported employment. *Psychiatric Services* 2003;**54**(8):1129-35.
126. Medalia A, Richardson R. What predicts a good response to cognitive remediation interventions? *Schizophrenia Bulletin* 2005;**31**(4):942-53.
127. Meehl PE. Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *American Psychologist* 1962;**17**:827-38.
128. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1999;**25**(2):233-55.

129. Mesulam MM. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Archives of Neurology* 1981;**10**:304-325.
130. Michie PT. What has MMN revealed about the auditory system in schizophrenia? *International Journal of Psychophysiology* 2001;**42**(2):177-94.
131. Mohamed S, Paulsen JS, et al. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry* 1999;**56**(8):749-54.
132. Morel P, Bourgeron JP, Roudinesco E. Au-delà du conscient : histoire illustrée de la psychiatrie et de la psychanalyse. Paris: Hazan, 2000.
133. Morice R, Delahunty A. Integrated psychological therapy for schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1993;**163**:414-5.
134. Morrison AP, Haddock G. Cognitive factors in source monitoring and auditory hallucinations. *Psychological Medicine* 1997;**27**(3):669-79.
135. Murakami T, Nakagome K, et al. The effects of benzodiazepines on event-related potential indices of automatic and controlled processing in schizophrenia: a preliminary report. *Progress in Neuropharmacological and Biological Psychiatry* 2002;**26**(4):651-61.
136. Narr KL, Van Erp TG, et al. A twin study of genetic contributions to hippocampal morphology in schizophrenia. *Neurobiological Disorders* 2002;**11**(1):83-95.
137. Neale JM, McIntyre CW, et al. Span of Apprehension in acute schizophrenics. *Journal of Abnormal Psychology* 1969;**74**:593.
138. Neale JM. Perceptual span in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 1971;**77**:196-204.
139. Neisser U. Selection looking: attending to visually specified events. *Cognitive Psychology* 1975;**7**:480-484.
140. Nestor PG, Kubici M, et al. Attentional networks and cingulum bundle in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2007;**90**(1-3):308-15.
141. Ngan ETC, Liddle PF. Reaction time, Symptom profiles and course of illness in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2000;**46**(2-3):195-201.
142. Nieuwenstein MR, Aleman A, et al. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. Wisconsin Card Sorting Test. Continuous Performance Test. *Journal of Psychiatric Research* 2001;**35**(2):119-25.
143. Nuechterlein KH. Reaction time and attention in schizophrenia: a critical evaluation of the data and theories. *Schizophrenia Bulletin* 1977;**3**(3):373-428.
144. Nuechterlein KH, Dawson ME. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin* 1984;**10**(2):160-203.
145. Nuechterlein KH, Dawson ME. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophrenia Bulletin* 1984;**10**(2):300-12.
146. Nuechterlein KH, Edell WS, et al. Attentional vulnerability indicators, thought disorder and negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin* 1986;**12**:408-426.
147. Obiols JE, Serrano F. Neurological soft signs in adolescents with poor performance on the continuous performance test: markers of liability for schizophrenia spectrum disorders? *Psychiatry Research* 1999;**86**(3):217-28.
148. Oltmanns TF, Neale JM. Schizophrenic performance when distractors are present: attentional deficit or differential task difficulty? *Journal of Abnormal Psychology* 1975;**84**:205-209.
149. Orzack MH, Kornetsky C. Attention dysfunction in chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1966;**14**(3):323-6.

150. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports* 1962;**10**:799-812.
151. Papageorgiou C, Wells A. Effects of attention training on hypochondriasis: a brief case series. *Psychological Medicine* 1998;**28**(1):193-200.
152. Pardo JV, Pardo PJ, et al. The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1990;**87**(1):256-9.
153. Paus T. Functional anatomy of arousal and attention systems in the human brain. *Progress in Brain research* 2000;**126**:65-77.
154. Penadés R, Boget T, et al. Cognitive mechanisms, psychosocial functioning, and neurocognitive rehabilitation in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2003;**63**(3):219-27.
155. Pilling S, Bebbington P, et al. Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychological Medicine* 2002;**32**(5):783-91.
156. Place EJ, Gilmore GC. Perceptual organization in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 1980;**89**(3):409-18.
157. Posner MI, Keele S. Attention demands of movements. Proceeding of the 16th international congress of applied psychology. 1969.
158. Posner MI. Orienting of attention. *The Quarterly Journal of Experimental psychology* 1980;**32**(1):3-25.
159. Posner MI, Snyder CR, et al. Attention and the detection of signals. *Journal of Experimental Psychology* 1980;**109**(2):160-74.
160. Posner MI, Cohen Y. Components of visual orientation. Hillsdale, New Jersey: Erlbaum, 1984.
161. Posner MI. Chronometric explorations of mind. New york: Oxford University Press, 1986.
162. Posner MI, Walker JA, et al. How do the parietal lobes direct covert attention? *Neuropsychologia* 1987;**25**(1A):135-45.
163. Posner MI, Early TS, Reiman E. Asymetries in hemispheric control of attention in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1988;**45**:814-821.
164. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience* 1990;**13**(25-42).
165. Possamai C, Granjon M, Reynard G, Requin J. High order sequential effects and the negative gradient of the relationship between the simple RT and the foreperiod duration. *Acta Psychologica* 1975;**39**:263-270.
166. Prouteau A, Verdoux H, et al. The crucial role of sustained attention in community functioning in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 2004;**129**(2):171-7.
167. Prouteau A, Verdoux H, et al. Cognitive predictors of psychosocial functioning outcome in schizophrenia: a follow-up study of subjects participating in a rehabilitation program. *Schizophrenia Research* 2005;**77**(2-3):343-53.
168. Purdon SE. Measuring neuropsychological change in schizophrenia with novel antipsychotic medications. *Journal of Psychiatric Neurosciences* 2000;**25**(3):108-16.
169. Reeder C, Newton E, et al. Which executive skills should we target to affect social functioning and symptom change? A study of a cognitive remediation therapy program. *Schizophrenia Bulletin* 2004;**30**(1):87-100.
170. Robbins TW, Semple J, et al. Effects of scopolamine on delayed-matching-to-sample and paired associates tests of visual memory and learning in human subjects:

- comparison with diazepam and implications for dementia. *Psychopharmacology* 1997;**134**(1):95-106.
171. Robertson LC, Lamb MR, et al. Effects of lesions of temporal-parietal junction on perceptual and attentional processing in humans. *The Journal of Neurosciences* 1988;**8**(10):3757-69.
 172. Roder V, Mueller DR, et al. Integrated psychological therapy (IPT) for schizophrenia: is it effective? *Schizophrenia Bulletin* 2006;**32 Suppl 1**:81-93.
 173. Rodnick EH, Shakow D. Set in the schizophrenic as measured by a composite reaction time index. *American Journal of Psychiatry* 1940;**97**:214-225.
 174. Rollnik JD, Borsutsky M, et al. Short-term cognitive improvement in schizophrenics treated with typical and atypical neuroleptics. *Neuropsychobiology* 2002;**45**(2):74-80.
 175. Rosvold HE, Delgado JM. The effect on delayed-alternation test performance of stimulating or destroying electrically structures within the frontal lobes of the monkey's brain. *Journal of Comprehensive and Physiological Psychology* 1956;**49**(4):365-72.
 176. Sapir A, Henik A, et al. Attentional asymmetry in schizophrenia: disengagement and inhibition of return deficits. *Neuropsychology* 2001;**15**(3):361-70.
 177. Sartory G, Zorn C, et al. Computerized cognitive remediation improves verbal learning and processing speed in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2005;**75**(2-3):219-23.
 178. Schneider K. Psychopathologie Clinique (traduction française de la 4ème édition allemande). Paris: Nauwelarts-Maloine, 1959.
 179. Schretlen D, Jayaram G, et al. Demographic, clinical, and neurocognitive correlates of everyday functional impairment in severe mental illness. *Journal of Abnormal Psychology* 2000;**109**(1):134-8.
 180. Schuepbach D, Matcheri S, et al. Negative symptom resolution and improvements in specific cognitive deficits after acute treatment in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2002;**53**:249-61.
 181. Serper MR, Bergman RL, et al. Medication may be required for the development of automatic information processing in schizophrenia. *Psychiatry Research* 1990;**32**(3):281-8.
 182. Shamsi Z, Kimber S, et al. An investigation into the effects of cetirizine on cognitive function and psychomotor performance in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2001;**56**(12):865-71.
 183. Silverman J. Perceptual control of stimulus intensity in paranoid and nonparanoid schizophrenia. *Journal of Mental Disorders* 1964;**139**(545-9).
 184. Silverstein SM, Pierce DL, et al. Behavioral treatment of attentional dysfunction in chronic, treatment-refractory schizophrenia. *The Psychiatric Quarterly* 1998;**69**(2):95-105.
 185. Snitz BE, Mac Donald A, et al. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin* 2006;**32**(1):179-94.
 186. Sohlberg MM, Mateer CA. Effectiveness of an attention-training program. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1987;**9**(2):117-30.
 187. Spaulding WD, Storms L, et al. Applications of experimental psychopathology in psychiatric rehabilitation. *Schizophrenia Bulletin* 1986;**12**(4):560-77.
 188. Spence SA, Hirsch SR, et al. Prefrontal cortex activity in people with schizophrenia and control subjects. Evidence from positron emission tomography for remission of 'hypofrontality' with recovery from acute schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1998;**172**:316-23.

189. Spohn HE, Strauss ME. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 1989;**98**(4):367-80.
190. Squire LR, Judd LL, et al. Effects of lithium carbonate on memory and other cognitive functions. *American Journal of Medical Genetics* 1980;**137**(9):1042-6.
191. Steinberg L, Silverberg SB. The vicissitudes of autonomy in early adolescence. *Child Development* 1986;**57**(4):841-51.
192. Stip E, Lussier I, et al. Antipsychotiques atypiques et attention sélective. *L'Encéphale* 1999;**25**(3):260-4.
193. Stip E, Rialle V. Environmental cognitive remediation in schizophrenia: ethical implications of "smart home" technology. *Canadian Journal of Psychiatry* 2005;**50**(5):281-91.
194. Strauss ME, Novakovic T, et al. Disengagement of attention in schizophrenia. *Psychiatry Research* 1991;**37**:139-146.
195. Stroop JR. Studies of interferences in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 1935;**18**:643-662.
196. Sturm W, De Simone A, Krause BJ, Willmes K. Functional anatomy of intrinsic alertness: evidence for a fronto-parietal-thalamic brainstem network in the right hemisphere. *Neuropsychologia* 1999;**37**:797-805.
197. Suslow T, Sconauer K, et al. Attention training in the cognitive rehabilitation of schizophrenic patients: a review of efficacy studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2001;**103**(1):15-23.
198. Tracy JI, Monaco C, et al. Anticholinergic and cognitive processing in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2001;**56**(1):1-22.
199. Van der Does AJ, Dingerms PM, et al. Symptoms, cognitive and social functioning in recent-onset schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophrenia Research* 1996;**19**(1):61-71.
200. Van der Post J, Schram MT, et al. CNS effects of sumatriptan and rizatriptan in healthy female volunteers. *Cephalalgia* 2002;**22**(4):271-81.
201. Volz H, Gaser C, et al. Decreased frontal activation in schizophrenics during stimulation with the continuous performance test--a functional magnetic resonance imaging study. *European Psychiatry* 1999;**14**(1):17-24.
202. Wang K, Fan J, et al. Selective impairment of attentional networks of orienting and executive control in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2005;**78**(2-3):235-41.
203. Weis S, Fimm B, et al. The functional anatomy of intrinsic and phasic alertness in a PET-study with auditory stimulation. *Neuroimage* 2000;**11**(10).
204. Weiss EM, Golaszewski S, et al. Brain activation patterns during a selective attention test-a functional MRI study in healthy volunteers and patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 2003;**123**(1):1-15.
205. Welford AT. The psychological refractory period and the timing of high speed performance: a review and a theory. *Britain Journal of Psychology* 1952;**43**:2-19.
206. Wells A, Papageorgiou C. Relationships between worry, obsessive-compulsive symptoms and meta-cognitive beliefs. *Behavioral Research and Therapy* 1998;**36**(9):899-913.
207. Wexler BE, Bell MD. Cognitive remediation and vocational rehabilitation for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2005;**31**(4):931-41.
208. Widlöcher D, Hardy Bayle MC. Exploration des activités cognitives dans la schizophrénie. *L'Encéphale* 1989;**15**:193-6.
209. Wishner J, Wahl O. Dichotic listening in schizophrenia. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1974;**42**(4):538-46.

210. Witte EA, Marocco RT. Alteration of brain nradrenergic activity in rhesus monkeys affects the alerting component of covert orienting. *Psychopharmacology* 1997;**132**:315-323.
211. Wohlberg GW, Kornetsky C. Sustained attention in remitted schizophrenics. *Archives of General Psychiatry* 1973;**28**(4):533-7.
212. Wu JC, Gillin JC, et al. The effect of sleep deprivation on cerebral glucose metabolic rate in normal humans assessed with positron emission tomography. *Sleep* 1991;**14**(2):155-62.
213. Wykes T, Van der Gaag M. Is it time to develop a new cognitive therapy for psychosis--cognitive remediation therapy (CRT)? *Clinical and Psychological Review* 2001;**21**(8):1227-56.
214. Wykes T, Reeder C, et al. Are the effects of cognitive remediation therapy (CRT) durable? Results from an exploratory trial in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2003;**61**(2-3):163-74.
215. Young DA, Freyslinger MG. Scaffolded instruction and the remediation of Wisconsin Card Sorting Test deficits in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1995;**16**(3):199-207.
216. Yucel M, Pantelis C, et al. Anterior cingulate activation during Stroop task performance: a PET to MRI coregistration study of individual patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2002;**159**(2):251-4.
217. Zahn T. Simple RT as a function of the relative frequency of the preparatory interval. *Journal of Experimental Psychology* 1966;**72**:15-19.
218. Zahn TP, Pickar D, et al. Effects of clozapine, fluphenazine, and placebo on reaction time measures of attention and sensory dominance in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1994;**13**(2):133-144.
219. Zubin B, Spring J. Vulnerability: a new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 1977;**86**(2):103-26.

NOM :CHIRIO ESPITALIER

PRENOM :Marion

Titre de Thèse :

STRATEGIES D'EXPLORATION DES TROUBLES ATTENTIONNELS DANS LA
SCHIZOPHRENIE :
DE NOUVELLES PISTES POUR LA CLINIQUE

RESUME

Les troubles attentionnels sont l'un des déficits cognitifs centraux de la schizophrénie. Il existe des troubles des différentes modalités attentionnelles : alerte et orientation visuo-spatiale, attention soutenue, sélective ou partagée. Ces déficits présentent des liens avec les différentes dimensions cliniques de la maladie, en particulier dans ses aspects déficitaires et de désorganisation, et représentent des indices prédictifs de fonctionnement psychosocial. Ils sont en outre stables et présents chez des apparentés non atteints, et constituent donc de potentiels marqueurs de vulnérabilité de la maladie. L'étude de l'attention dans la schizophrénie permet d'émettre des hypothèses concernant le fonctionnement cognitif des patients, et les processus neuroanatomiques sous-jacents. Si l'effet des psychotropes sur les troubles attentionnels reste discuté, le développement de nouvelles approches thérapeutiques de remédiation cognitive est prometteur.

MOTS-CLES

schizophrénie, attention, cognition, vulnérabilité, remediation cognitive