



Thèse présentée pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université Louis Pasteur
Strasbourg I

Discipline : Psychologie

par **Caroline SCHUSTER**

NEUROPSYCHOLOGIE COGNITIVE DU VIEILLISSEMENT DANS LA SCHIZOPHRENIE

Soutenue publiquement le 3 juin 2008

Membres du jury

Directeur de Thèse : Monsieur le Pr. Jean-Marie DANION, Strasbourg
Rapporteur interne : Madame le Pr. Lilianne MANNING, Strasbourg
Rapporteur externe : Monsieur le Pr. Charles-Siegfried PERETTI, Paris
Rapporteur externe : Monsieur le Pr. Didier LE GALL, Angers
Examineur : Monsieur le Pr. Marc BERTHEL, Strasbourg
Membre invité : Monsieur le Pr. Charles PULL, Luxembourg

A Monsieur le Professeur Jean-Marie DANION dont j'ai découvert les travaux en Psychopathologie Cognitive alors que j'étais à des milliers de kilomètres. L'unité 405 de l'époque a sans aucun doute contribué à mon retour à Strasbourg. Je vous remercie de m'avoir fait confiance et permis d'évoluer au sein de votre équipe depuis 2001. J'ai beaucoup appris de la liberté que vous m'avez laissé tout au long de cette thèse. Enfin, je vous suis reconnaissante d'avoir soutenu mon travail et respecté mes choix.

A Madame le Professeur Lilianne MANNING qui a accepté d'être rapporteur interne de ce travail. Je suis particulièrement émue que vous fassiez partie de ce jury et vous exprime toute ma reconnaissance d'avoir été la source de ce projet. Je vous dois mes commencements d'apprentie chercheur et vous renouvelle le plaisir que j'ai eu à travailler avec vous lors de mes débuts.

A Messieurs les Professeurs BERTHEL, LEGALL et PERETTI qui ont accepté de mettre leurs compétences et leurs expériences cliniques au service de ce travail. Sachez, Messieurs, que le regard que vous allez porter sur ce travail m'est précieux et que je serai honoré des commentaires et conseils que vous pourrez formuler.

A Monsieur le Professeur Charles PULL qui a rendu possible l'extension de ce protocole de recherche au Luxembourg, lui donnant ainsi une dimension européenne. Je vous remercie d'avoir soutenu ce travail et concouru à la réalisation de mes projets.

Au Docteur Jack FOUCHER qui n'a jamais fait l'économie d'un mot positif. Je salue ton enthousiasme et ton optimisme avant de m'incliner devant tes compétences en imagerie cérébrale. Je te remercie pour la simplicité avec laquelle tu m'as permis d'appréhender ce domaine.

Je remercie le Docteur Anne GIERSCH, directrice de l'équipe clinique, qui a procuré à ma fin de thèse un confort inestimable.

Merci au Docteur Elisabeth BACON pour les couleurs qu'elle a donné à ce manuscrit.

J'ai eu un grand plaisir à collaborer avec Anne-Marie SCHULLER de Luxembourg. Son expérience et sa justesse m'ont guidé. Je lui souhaite un bel avenir de neuropsychologue.

Merci à Carlos PAULOS d'avoir activement collaboré aux traitements des données d'imagerie cérébrale et à la dynamique de cette fin de thèse.

A toutes les personnes, et elles sont nombreuses, qui ont apporté leur contribution à ce projet de
recherche.

Au commencement, à Madame le Docteur Céline SOUCHAY qui a eu la délicatesse de partager
son expertise sur le sujet du vieillissement au sein de notre unité de recherche lors d'un post-
doctorat au sein de notre équipe.

Elle a motivé les premiers collaborateurs, que je remercie pour leur intérêt, dans l'ordre
alphabétique : Professeur DIETMANN, Docteur NAMER, Docteur MAY et
Professeur VIDAILHET

Aux investigateurs suivants, qui ont procuré un second souffle à ce travail, dans l'ordre
alphabétique : Docteur GASPERMENT, Professeur HAVET, Docteur METZGER, Docteur
PIDOLLE et Professeur ROBERT.

Enfin, j'adresse mes remerciements à toutes les gens qui ont donné de leur temps, de leur énergie
et ont fait preuve de curiosité à l'égard de cette recherche : l'ensemble des personnels des
services et maisons de retraite de Strasbourg, Hoerdt, Colmar, Sainte Marie-aux-Mines, Lorquin
et Nice, Monsieur THIRY, Monsieur HIEGEL, Madame le Docteur KAPFER, Monsieur
TUGEND et Madame Christine-Vanessa CUERVO-LOMBARD.

J'ai une pensée particulière pour l'ensemble des patients qui se sont prêtés à cette recherche, je
respecte leur courage et admire la confiance qu'ils nous ont témoignée. Ce travail ne serait pas
sans leur coopération.

J'associe à ces remerciements l'ensemble des volontaires sains qui ont su mettre de côté leurs
appréhensions pour faire avancer nos connaissances.

Cette liste ne se veut pas exhaustive, mais souligne l'ampleur de la mobilisation qui a été
nécessaire à l'aboutissement de ce travail.

A tous les occupants du bureau 7 avec qui j'ai partagé mes espoirs et mes incertitudes de chercheur en questionnement : Elodie, Fabrice, Franck, Laurence, Louis, Mitsouko ...

A Elodie, grâce à toi je sais que nous avons plusieurs vies.

Je remercie tous les membres de l'unité 405 puis 666 pour leur accueil et leurs conseils.

Je remercie Barbara, Christine, Elisabeth et Patrick pour leurs contributions.

A l'endurance et l'énergie qu'ont mis mes amis à me suivre dans cette aventure.

A Manue et Yoann pour leur relecture.

A Jean-Sébastien : que la force soit avec toi.

A nos amis d'outre-Quévrain.

A ma mère et à mon père, qui à leurs façons, m'ont guidé, sans forcément saisir ou voir mon
obstination.

A mon frère que j'admire et qui peut être fier de lui.

A mes beaux-parents.

A celui qui vit avec moi cette tranche de vie et la rehausse d'une double dose d'optimisme. Qui sait où le vent nous portera



SOMMAIRE

| | |
|-----------------------------------|----------|
| INTRODUCTION GENERALE..... | 1 |
|-----------------------------------|----------|

PREMIERE PARTIE : CONTEXTE THEORIQUE

| | |
|--|-----------|
| CHAPITRE 1 : LE VIEILLISSEMENT NORMAL | 5 |
| 1. LES ASPECTS DU VIEILLISSEMENT COGNITIF NORMAL | 5 |
| 1.1 Vieillissement normal et mémoire | 7 |
| 1.2 Vieillissement normal et fonctions exécutives..... | 15 |
| 1.3 Vieillissement normal et vitesse de traitement..... | 20 |
| 2. LES MODIFICATIONS ANATOMIQUES CÉRÉBRALES LORS DU VIEILLISSEMENT NORMAL..... | 23 |
| CHAPITRE 2 : LA SCHIZOPHRENIE | 26 |
| 1. LES SYMPTOMES CLINIQUES DE LA SCHIZOPHRENIE | 26 |
| 2. LA SCHIZOPHRENIE : UN TROUBLE DE LA COGNITION ? | 28 |
| 2.1 Schizophrénie et cognition | 30 |
| 2.2 Schizophrénie et mémoire..... | 32 |
| 2.3 Schizophrénie et fonctionnement exécutif..... | 36 |
| 2.4 Schizophrénie et vitesse de traitement | 39 |
| 2.5 Impact des troubles cognitifs du patient schizophrène sur la vie quotidienne | 41 |
| 2.6 Troubles cognitifs et symptomatologie de la schizophrénie | 43 |
| 3. LES MODIFICATIONS VOLUMETRIQUES CEREBRALES LIEES A LA SCHIZOPHRENIE | 44 |
| CHAPITRE 3 : VIEILLIR EN ÉTANT ATTEINT DE SCHIZOPHRENIE..... | 51 |
| 1. L'ÉVOLUTION SUR LE LONG COURS DU TROUBLE SCHIZOPHRENIQUE | 51 |
| 2. L'ÉVOLUTION DES SYMPTOMES CLINIQUES LORS DU VIEILLISSEMENT..... | 57 |
| 2.1 Evolution de la symptomatologie positive, négative et de désorganisation..... | 58 |
| 2.2 Evolution d'autres symptômes cliniques : dépression, agressivité, suicide..... | 61 |
| 3. L'ÉVOLUTION DES TROUBLES COGNITIFS..... | 63 |
| 3.1 Les études transversales | 64 |
| 3.2 Les études longitudinales | 66 |
| 3.3 Similarités et différences entre schizophrénie et démence..... | 69 |
| 4. L'ÉVOLUTION DES MODIFICATIONS VOLUMETRIQUES CEREBRALES..... | 73 |
| CHAPITRE 4 HYPOTHESES DE TRAVAIL | 76 |

DEUXIEME PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPERIMENTALES

| | |
|--|-----------|
| CHAPITRE 1: METHODOLOGIE GENERALE..... | 80 |
| CHAPITRE 2 : ÉTUDE DU FONCTIONNEMENT COGNITIF GLOBAL CHEZ DES PATIENTS SCHIZOPHRENES JEUNES, D'AGE-MOYEN ET AGES..... | 84 |
| 1. POINTS METHODOLOGIQUES PARTICULIERS | 86 |
| 1.1 Centres..... | 86 |
| 1.2 Participants | 86 |

| | |
|---|-----|
| 1.2.1 Patients souffrant de schizophrénie..... | 86 |
| 1.2.2 Sujets sains..... | 86 |
| 1.3 Estimation du fonctionnement cognitif global..... | 88 |
| 1.4 Analyses statistiques..... | 90 |
| 2. RESULTATS..... | 91 |
| 2.1 Analyses additionnelles..... | 96 |
| 3. DISCUSSION..... | 100 |

CHAPITRE 3 : PROFIL NEUROPSYCHOLOGIQUE CHEZ DES PATIENTS SCHIZOPHRENES JEUNES, D'AGE-MOYEN ET AGES COMPARATIVEMENT A DES TEMOINS 109

| | |
|---|-----|
| 1. POINTS METHODOLOGIQUES PARTICULIERS..... | 111 |
| 1.1 Centres..... | 111 |
| 1.2 Participants..... | 111 |
| 1.2.1 Patients souffrant de schizophrénie..... | 111 |
| 1.2.2 Sujets sains..... | 111 |
| 1.3 Batterie neuropsychologique..... | 113 |
| 1.3.1 Efficience globale..... | 113 |
| 1.3.2 Fonctions mnésiques..... | 113 |
| 1.3.3 Fonctions exécutives..... | 116 |
| 1.3.4 Vitesse de traitement psychomoteur..... | 119 |
| 1.3.5 Répercussions dans la vie quotidienne..... | 120 |
| 1.4 Analyses statistiques..... | 120 |
| 2. RESULTATS..... | 121 |
| 2.1 Efficience globale..... | 123 |
| 2.2 Fonctions mnésiques..... | 124 |
| 2.3 Fonctions exécutives..... | 127 |
| 2.4 Vitesse de traitement psychomoteur..... | 130 |
| 2.5 Plainte subjective associée aux difficultés cognitives..... | 132 |
| 2.6 Analyses additionnelles..... | 135 |
| 3. DISCUSSION..... | 143 |

CHAPITRE 4 : INVESTIGATIONS EXPLORATOIRES EN IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE ANATOMIQUE CHEZ DES PATIENTS SCHIZOPHRENES ET DES SUJETS SAINS D'AGE-MOYEN ET AGES 157

| | |
|--|-----|
| 1. POINTS METHODOLOGIQUE PARTICULIERS..... | 158 |
| 1.1 Centres..... | 158 |
| 1.2 Participants..... | 158 |
| 1.2.1 Patients souffrant de schizophrénie..... | 158 |
| 1.2.2 Sujets sains..... | 159 |
| 1.3 Appareils et acquisition des images..... | 159 |
| 1.4 Analyses statistiques..... | 160 |
| 2. RESULTATS..... | 161 |
| 2.1 Effet groupe..... | 161 |
| 2.2 Effet de l'âge..... | 163 |
| 2.3 Interaction âge x groupe..... | 165 |
| 2.4 Analyses corrélationnelles..... | 166 |
| 3. DISCUSSION..... | 167 |

| | |
|---|------------|
| DISCUSSION GENERALE..... | 178 |
| CONCLUSION | 200 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... | 205 |
| ANNEXES..... | 228 |
| ANNEXE 1 EVALUATIONS COGNITIVES ET CLINIQUES | 229 |
| ANNEXE 2 ANATOMIE CEREBRALE | 262 |
| INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX..... | 266 |

Abréviations

| | |
|----------|---|
| BA | Aire de Brodmann |
| BREF | Batterie Rapide d'Efficiency Frontale |
| DSM | Diagnostic and Statistical Manual |
| EM | Echelle de Mattis |
| Eq / CPZ | Equivalent en chlorpromazine |
| IRM | Imagerie par Résonance Magnétique |
| LCR | Liquide Céphalo-Rachidien |
| MCT | Mémoire à Court terme |
| MLT | Mémoire à Long Terme |
| MMSE | Mini Mental State Examination |
| NE | Niveau d'Education |
| PANSS | Positive and Negative Syndrome Scale |
| QI | Quotient Intellectuel |
| RD | Rappel Différé |
| RI | Rappel Immédiat |
| SANS | Scale for the Assessment of Negative Symptoms |
| SAPS | Scale for the Assessment of Positive Symptoms |
| SB | Substance Blanche |
| SCZ | Schizophrénie |
| SG | Substance Grise |
| TEM | Témoin |
| TMT | Trail Making Test |
| VBM | Voxel-based morphometry |
| WCST | Wisconsin Card Sorting Test |

INTRODUCTION
GENERALE

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique sévère débutant généralement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Ce trouble, qui touche 1 % de la population, se manifeste par des épisodes aigus de psychose, suivis de divers symptômes chroniques constituant un handicap psychosocial. En plus de ces signes cliniques, on sait aujourd'hui que les troubles cognitifs se situent au cœur de la pathologie. De très nombreuses recherches ont été menées dans ce domaine chez des patients schizophrènes en phase d'état et lors des premiers épisodes et des prodromes du trouble. Très peu de publications ont porté sur le vieillissement dans cette pathologie chronique. Pourtant, la durée et l'espérance de vie des patients s'allongent et l'âge altère des fonctions cognitives déjà perturbées chez les schizophrènes jeunes.

Ce travail de thèse propose de contribuer à l'étude des interactions entre le vieillissement et la schizophrénie sur les plans cognitifs et neurobiologiques.

La première partie de ce manuscrit pose les cadres théoriques indispensables à la conduite de notre démarche. Elle est constituée de trois chapitres. Le premier évoque des données issues de la littérature portant sur le vieillissement normal. Dans le deuxième chapitre, nous abordons la schizophrénie en nous basant sur les modèles actuels de la cognition. Le chapitre 3 positionne le sujet du vieillissement dans la schizophrénie à l'heure actuelle en effectuant une revue de la littérature portant sur le sujet.

La seconde partie de ce travail est constituée des trois études originales que nous avons menées. Le chapitre 1 présente, dans un premier temps, des éléments de méthodologie générale. Dans le deuxième chapitre nous tentons de répondre à la question de savoir s'il existe un vieillissement pathologique dans la schizophrénie. Si oui, est-il quantitatif ? Auquel cas, nous devrions observer une aggravation disproportionnée du déficit cognitif initial chez les patients d'âge-moyen et/ou

âgés. Le chapitre 3 prolonge cette réflexion et pose la question d'un vieillissement pathologique qualitatif chez les patients schizophrènes. Dans ce cas, le profil de performances des patients d'âge-moyen et âgés devrait être qualitativement différent de celui des patients jeunes. Le quatrième et dernier chapitre est consacré à l'étude des modifications volumétriques cérébrales de patients d'âge-moyen et âgés.

Enfin, nos données sont examinées à la lumière des travaux de la littérature et replacés dans le contexte plus global de modèles explicatifs de la schizophrénie, sans oublier de souligner les limites de notre approche et les apports espérés pour les patients schizophrènes vieillissant.

PREMIERE PARTIE :

CONTEXTE THEORIQUE

CHAPITRE 1 :

LE VIEILLISSEMENT NORMAL

1. LES ASPECTS DU VIEILLISSEMENT COGNITIF NORMAL

Le vieillissement normal ou sénescence, qui caractérise tout organisme vivant, se manifeste au cours de la vie par un ensemble de modifications qui affectent tant les structures physiques et les fonctions physiologiques que les activités cognitives. Les changements cognitifs qui peuvent survenir lors du vieillissement normal intéressent la plupart des fonctions dites supérieures : langage, gnoses, praxies, mémoire et raisonnement. Cependant, le déclin des performances lié à l'âge est loin d'être homogène, l'ensemble des fonctions cognitives n'étant pas globalement affecté par le processus de vieillissement. En effet, bien que la mémoire et les capacités d'apprentissage soient les plus classiquement associées au vieillissement normal, et souvent les plus précocement atteintes, les capacités visuospatiales et linguistiques sont également touchées. Mais il existe des profils bien distincts dont les variations concernent les fonctions atteintes, l'ordre d'apparition des déficits et des différences entre composantes au sein même des fonctions. Cette hétérogénéité est donc plurifactorielle et provient de différences interindividuelles mais aussi de variations intra-individuelles croissantes avec l'âge (Joanette *et al.*, 2000).

Les descriptions de ces patrons de déficits peuvent être interprétées selon des approches différentes. L'approche globale suggère que les modifications observées dans les différentes fonctions relèvent d'un nombre restreint de facteurs ou de mécanismes généraux intervenant entre l'âge et les processus observés. De ce point de vue, ce ne sont pas les processus spécifiques

d'une fonction cognitive qui sont altérés, mais les ressources cognitives qui en permettent la gestion. Cette approche est donc essentiellement fondée sur un changement avec l'âge des ressources cognitives du sujet. L'hypothèse d'un déficit des ressources cognitives tient son origine de l'idée que le système cognitif humain est un système dont les capacités sont limitées. Plusieurs facteurs ont été proposés dans l'explication du vieillissement cognitif. Ainsi, les capacités de mémoire de travail détermineront la faisabilité et la qualité du traitement des informations. De la même manière, la gestion des informations traitées, c'est-à-dire leur activation et leur inhibition, sera importante pour une tâche de mémoire. Enfin, la réussite ou l'échec à une épreuve dépendra de la vitesse à laquelle les informations sont traitées. Pour Salthouse (2000), les variables de vitesse de traitement sont parmi les variables biologiques et comportementales les plus fortement liées à l'âge et peuvent être considérées comme des facteurs généraux dans l'explication des effets de l'âge sur la cognition (voir Section 1.3 Vieillesse normale et vitesse de traitement de ce chapitre pour plus de précisions).

L'approche analytique a pour objectif de décrire le plus précisément possible les processus ou les composantes qui sont diminués avec l'âge. Les différences de performances liées au vieillissement sont expliquées par la sensibilité à l'âge des différentes composantes impliquées par la tâche considérée. Ces composantes peuvent correspondre à des unités structurelles ou fonctionnelles. En s'appuyant sur des modèles théoriques de la cognition, les recherches tentent de spécifier les interactions entre les différentes composantes impliquées dans une tâche afin de comprendre les effets du dysfonctionnement de l'une d'entre elles sur l'activité des autres. Les travaux les plus importants ont porté sur la mémoire. Selon les modèles théoriques, différentes explications ont été avancées. A titre d'exemple, selon la théorie de la profondeur du traitement de l'information, les sujets âgés encoderaient l'information à un niveau

plus superficiel (sensoriel) que les jeunes (sémantique). L'effet du vieillissement sur la mémoire serait donc expliqué, au moins en partie, par ce processus.

Deux types d'études peuvent être mises en place dans l'étude du vieillissement. Les études longitudinales se proposent d'étudier un évènement chez un sujet ou groupe de sujets à différents moments dans le temps, sur une période prolongée. Ces études, bien qu'intéressantes en terme de diminution de la variabilité inter-sujet, sont néanmoins très coûteuses en temps et en énergie. En outre, la perte de sujets, les changements d'examineurs, l'évolution du matériel, l'effet de re-test sont autant de facteurs confondants de ces études.

Les études transversales comparent des groupes de sujets d'âges différents, tous les sujets étant confrontés aux mêmes tâches. Ces recherches ont pour avantage d'être moins coûteuses, mais leur inconvénient majeur est l'effet de cohorte.

1.1 Vieillesse normale et mémoire

Afin de clarifier notre propos, nous allons dans un premier temps, effectuer quelques rappels théoriques sur les systèmes de mémoire.

Les mémoires en fonction du temps

La division de la mémoire selon l'axe du temps est probablement la mieux connue. La subdivision mémoire à court terme (MCT) et mémoire à long terme (MLT) a fait l'objet d'innombrables recherches ; néanmoins la nature précise et la durée de la MCT est matière à débats. Classiquement, en psychologie, elle est évaluée par des tâches d'empan et serait donc d'une durée de quelques secondes. Par contraste, la MLT peut être définie comme ce qui dure au-delà de la MCT, de l'ordre de la minute à toute la vie.

Un des premiers modèles théoriques de la MCT (Atkinson et Shiffrin, 1968) comparait celle-ci à une porte d'entrée par laquelle les informations passent invariablement avant de pénétrer en MLT. Aussi, jusqu'aux travaux de Warrington et Shallice (1969), une MCT déficitaire n'était théoriquement pas compatible avec une rétention à long terme. Leur patient K.F était, en effet, capable d'apprendre une liste de mots couplés (rétention à long terme) tout en obtenant des scores d'empan déficients (MCT). Dès lors, la dissociation entre MCT et MLT permet de parler de deux systèmes parallèles. Par ailleurs, les données de Warrington et Shallice suggèrent que la MCT n'est pas un système unitaire : K.F n'obtient pas les mêmes performances en MCT lorsque le matériel lui est présenté visuellement ou auditivement. Ainsi, un empan auditif réduit conjointement à un empan visuel préservé démontre que la MCT est non seulement un système de traitement parallèle et indépendant, mais également à composantes multiples. Plus récemment, Baddeley (Baddeley et Hitch, 1974 ; Baddeley, 2000) a apporté sa contribution dans la théorisation de la MCT avec l'introduction du modèle de la mémoire de travail. Elle comporte trois composantes : la boucle phonologique, le calepin visuospatial et l'administrateur central qui est son élément principal (voir figure 1 et Section 1.2 Vieillesse normale et fonctions exécutives de ce chapitre). Ce modèle est considéré comme l'approche théorique dominante dans l'étude de la MCT et son impact scientifique dans la recherche est très important.

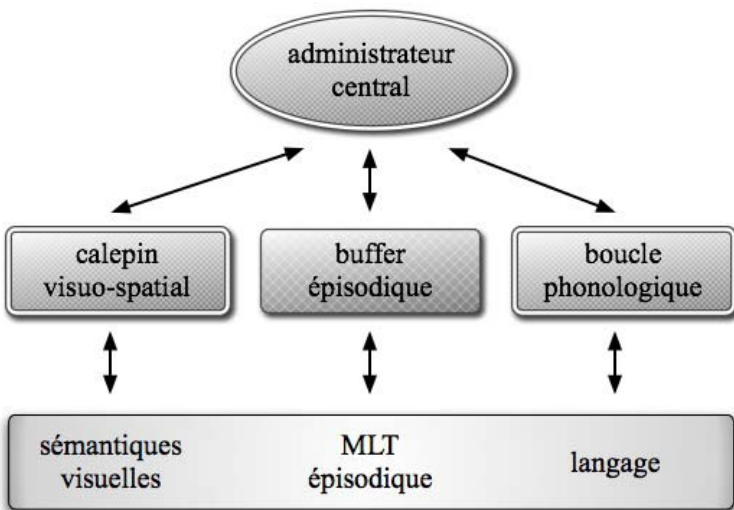


Figure 1 : représentation schématique du modèle de Baddeley, d'après Baddeley (2000).

Les mémoires diffèrent selon leurs contenus

Les conceptions de Tulving sont parmi les plus utilisées en neuropsychologie de la mémoire. En 1972, il distinguait une mémoire épisodique et une mémoire sémantique et cette classification prit la forme d'une organisation en parallèle. Par la suite (1985), il a intégré la mémoire procédurale et adopté une conception « par emboîtement », la mémoire procédurale se situant à un niveau inférieur et la mémoire épisodique au niveau supérieur de la hiérarchie. Les principaux profils de pathologies de la mémoire sont compatibles avec cette organisation, les systèmes supérieurs étant les plus vulnérables. Dans l'article paru en 1985, Tulving fait correspondre trois formes de conscience à chacun de ces trois systèmes de mémoire. La conscience anoétique se situe à une extrémité du continuum ; c'est une absence de conscience. La conscience noétique, caractérisant la mémoire sémantique, rend possible une conduite introspective sur le monde. Enfin, le terme d'auto-noétique s'applique à la mémoire épisodique. Ce concept signifie que l'individu prend conscience de sa propre identité et de son existence dans le temps subjectif s'étendant du passé au futur. Dans les publications ultérieures, Tulving (1995) a adjoint deux systèmes supplémentaires : la mémoire primaire (assimilable à la mémoire de travail) et le système de représentations perceptives. Ce modèle comprend ainsi cinq systèmes organisés de façon hiérarchique:

-La mémoire procédurale est un système mnésique implicite chargé de l'encodage, du stockage et de la récupération d'habiletés de différentes natures.

-Le système de représentations perceptives permet d'améliorer la capacité d'identifier perceptivement un stimulus et sous-tend les effets d'amorçage perceptif et lexical (Tulving et Schacter, 1990).

-La mémoire sémantique correspond à la mémoire des concepts et des connaissances générales indépendamment de leur contexte d'acquisition. Elle permet au sujet de construire des modèles

mentaux du monde, modèles qui peuvent être manipulés indépendamment de tout acte comportemental.

-La mémoire primaire est un système qui permet la réalisation de différentes tâches cognitives.

-La mémoire épisodique permet d'acquérir des informations sur des événements personnellement vécus associés à leur contexte spatio-temporel, et offre la possibilité de voyager dans le temps.

Ceci est illustré de façon privilégiée par la mémoire autobiographique.

En 1995, Tulving a intégré à son modèle en cinq systèmes des concepts issus de l'approche fonctionnelle. Son modèle, résumé dans l'acronyme SPI (pour Sériel, Parallèle et Indépendant), postule que l'encodage comporte une dimension sérielle (sa qualité dépend de la qualité de l'encodage dans le système inférieur), le stockage s'effectue en parallèle dans les différents systèmes et la récupération des informations stockées dans un système est indépendante de la récupération dans les autres systèmes. C'est surtout sur ce dernier point que le modèle diffère de son prédécesseur.

La mémoire en fonction du matériel

Warrington (1984) a investigué les troubles mnésiques catégorie-spécifiques. Afin d'illustrer cette dissociation, on peut imaginer le récit d'un voyage. Il est possible de se souvenir du nom de l'hôtel dans lequel on a séjourné, des personnes rencontrées,

du nom du restaurant dans lequel on a fait escale (mémoire verbale). Mais on peut aussi évoquer l'apparence des bâtiments, leur emplacement ou le chemin qui y mène, l'aspect des gens (mémoire non verbale).

-La mémoire verbale

Warrington (1984) a fait état de plusieurs cas de déficits spécifiques de mémoire de reconnaissance verbale. Elle a présenté aux patients des listes de 50 mots courants, chacun imprimés sur un carton séparé. Le test consiste ensuite à demander au patient de choisir le mot présenté auparavant, lorsqu'il était apparié avec un distracteur similaire.

Outre le test de reconnaissance, pour évaluer la mémoire verbale, plusieurs choix de tests sont envisageables : reconnaissance ou rappel, avec ou sans contrôle de l'encodage.

-La mémoire non verbale

La mémoire des visages, familiers ou non, a été étudiée en plus grand détail que toutes les autres catégories de matériel non verbal. Warrington (1984) a mis au point un test dans lequel 50 visages sont présentés successivement, après quoi la reconnaissance de ces visages en mémoire était testée appariée avec un autre visage similaire. Des difficultés sélectives à ce test ont été relatées.

-La mémoire des lieux : certains patients souffrent de difficultés sélectives de rappel ou de reconnaissance en mémoire des bâtiments et des itinéraires. Ce type de déficit mnésique est suffisamment courant et handicapant pour avoir acquis le nom d'amnésie topographique. En raison de la difficulté de concevoir des tests appropriés à des groupes, la majorité des données disponibles relatent des cas uniques. Aussi, Pallis (1955, p.219) rapporte le cas d'un patient présentant un déficit de reconnaissance des lieux : « A.H était capable de tracer l'itinéraire à suivre pour aller de l'hôpital à la gare ou au stade de football. Pourtant lorsqu'il lui fallait réellement parcourir le trajet, ses performances étaient faibles ». Whiteley et Warrington (1978) ont décrit un cas semblable (J.C) qui souffrait d'une atteinte sélective de la reconnaissance de bâtiments et de rues.

Les processus de mémoire

Le cheminement du traitement d'un stimulus peut être décrit de la façon suivante : l'information entre d'abord dans le système nerveux central à travers les différents canaux sensoriels. Après une rétention à très court terme, le processus d'encodage vise l'identification du stimulus, son éventuelle association avec des représentations stockées en mémoire à long terme et sa mise en relation avec l'information toujours retenue à court terme. L'information correctement liée peut alors être stockée à long terme ; on parle alors d'engramme. Enfin, la récupération est un processus qui interagit avec les stimuli environnementaux et internes présents ; il ne s'agit donc pas d'un processus automatique et stéréotypé.

De nombreuses expériences ont étudié les effets du vieillissement sur la mémoire. Elles ont permis d'observer des effets délétères plus ou moins importants avec du matériel varié, sur les activités de maintien et de rappel. Quelle que soit la nature des informations à mémoriser, le vieillissement entraîne des détériorations de la mémoire. En effet, que le matériel à stocker et à rappeler soit des mots, des textes, un film, des chemins pour aller d'un endroit à un autre, ou qu'il s'agisse d'actions à accomplir dans un futur proche, plus on est âgés, plus il est difficile d'apprendre et rappeler le matériel. Le déclin de la mémoire verbale a été beaucoup étudié à l'aide de tâches de rappel et de reconnaissance. Par exemple, Smith (1977) a lu une fois une liste de mots à des adultes jeunes (20-40 ans), « intermédiaire » (40-60 ans) et âgés (plus de 60 ans) et a testé leur mémoire avec soit une tâche de rappel libre, soit une tâche de rappel indicé. Les performances des participants montrent que quelle que soit la modalité de rappel, le nombre de mots correctement restitués diminue régulièrement avec l'âge (voir figure 2).

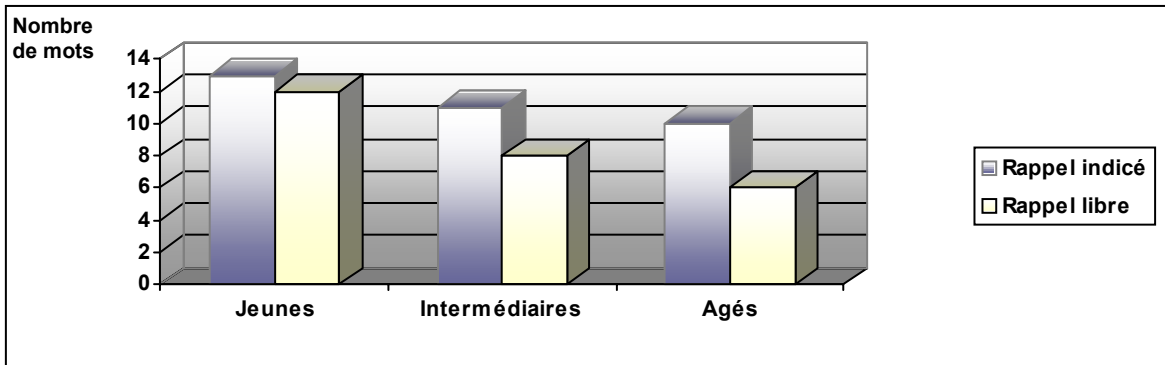


Figure 2 : résultats en rappel indicé et libre selon les catégories d'âge, d'après Smith, (1977).

La mémoire du contenu d'un texte est nettement moins bonne chez les participants âgés que les jeunes. Les nombreuses recherches sur ces différences liées à l'âge dans le stockage et le rappel d'informations textuelles ont permis d'observer que cette différence est modulée par plusieurs variables. En effet, la supériorité des jeunes sur les âgés diminue d'autant que le texte est mieux organisé, que les idées principales sont mises en avant et bien présentées, et que le participant âgé peut prendre son temps pour lire le texte. En d'autres termes, l'effet du vieillissement est d'autant plus important que (i) le texte est dense et les informations mal organisées, (ii) le texte doit être lu rapidement, (iii) la compréhension du texte nécessite de faire de nombreuses inférences, et (iv) les capacités verbales des participants âgés sont faibles (voir Lemaire et Behrer, pp.132).

Les stratégies mises en œuvre à l'encodage tendent également à décliner avec l'âge. Par exemple, Sanders et ses collaborateurs (1980) ont donné une liste de 16 mots à apprendre à des participants jeunes et âgés. Lorsqu'ils ont examiné le nombre d'autorépétitions mentales en fonction de la position sérielle des mots dans une liste, ils ont observé que, pour les mots du début de la liste, les personnes âgées s'autorépètent moins souvent les mots à mémoriser.

Par ailleurs, et dans une approche plus globale, un grand nombre d'auteurs s'accordent pour reconnaître la présence d'un effet marqué de l'âge dans les tâches de mémoire de travail –

composante mnésique impliquée dans le maintien actif et immédiat de l'information lors des différentes tâches cognitives – (voir Van der Linden, 1994). L'interprétation la plus fréquente de cet effet de l'âge suggère que la mémoire de travail des personnes âgées serait de capacité diminuée ou disposerait de moins de ressources pour la réalisation simultanée des opérations de traitement et de stockage temporaire de l'information. On devrait donc s'attendre à une diminution des performances plus importantes chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes dans des tâches doubles impliquant une tâche de stockage et une tâche de traitement simultanément. Cependant plusieurs études ont montré que cet effet n'est pas systématiquement observé (Baddeley *et al.*, 1986 ; Morris et Jones, 1990). En référence au modèle de Baddeley, l'atteinte de l'administrateur central en mémoire de travail est donc discutée. En outre, plusieurs auteurs postulent le fractionnement de celui-ci en sous-composantes exécutives spécialisées et dissociables : l'attention divisée, la manipulation de l'information, l'attention sélective et la mise à jour. A l'exception de la mise à jour, la majorité des tâches impliquant ces sous-composantes ne seraient pas déficitaires chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes dans des conditions où les performances de base sont égalisées.

Enfin, on s'entend généralement pour dire que la boucle phonologique est normale chez les sujets âgés. En effet, dans une tâche de rappel les participants âgés montrent un effet de récence normal (pour revue, Craik, 1977). Les résultats portant sur l'empan sont moins clairs. Certaines études indiquent une diminution de l'empan alors que d'autres n'en montrent pas (pour revue, voir Van der Linden, 1994). Ces résultats paraissent reliés au type de matériel utilisé et/ou à la puissance de l'étude. En effet, il semble que l'utilisation d'un matériel visuo-spatial permette de mettre en évidence des effets liés à l'âge, ce qui pourrait suggérer un dysfonctionnement du calepin visuo-spatial (Belleville et Bherer, 2000).

En résumé, le vieillissement normal de la mémoire ne présente pas un caractère homogène. Son hétérogénéité est attestée par le fait que l'ampleur des modifications liées à l'âge varie de façon importante selon les tâches utilisées pour évaluer la mémoire. C'est dans les tâches explicites (rappel et reconnaissance) que les sujets âgés présentent le plus de difficultés. Celles-ci portent à la fois sur le souvenir de l'information cible et sur le souvenir de l'information relative au contexte d'apprentissage. Mais il apparaît également que l'influence significative du vieillissement sur ces situations de mémoire ne se présente pas non plus comme un phénomène particulièrement unitaire. Ainsi, l'effet de l'âge est plus important dans les tâches de rappel que de reconnaissance, et ne semble apparaître que lorsque les sujets âgés doivent mettre en oeuvre une opération contrôlée de recherche en mémoire. Il est également plus important pour le souvenir des informations contextuelles que pour le souvenir de l'information cible. Il apparaît que les différences jeunes-âgés sont apparemment inexistantes, ou particulièrement faibles, dans les mesures de la mémoire implicite, et qu'elles ne semblent apparaître que sous certaines conditions dans les situations de mémoire prospective (pour revue voir Isingrini et Taconnat, 1997). Enfin, les atteintes en mémoire de travail font encore l'objet d'un débat mais les données suggèrent donc qu'il existe une dissociation à l'intérieur des fonctions de l'administrateur central (Belleville et Bherer, 2000).

1.2 Vieillesse normale et fonctions exécutives

Pour rappel, le terme de « fonctions exécutives » fut proposé initialement par Luria (1966), qui développa un modèle théorique selon lequel, tout comportement complexe, implique une élaboration successive des comportements en quatre étapes : définition d'un objectif et analyse

des données constituant la situation ; planification, élaboration d'un programme d'action ; exécution du programme ; et vérification par confrontation du résultat avec les données initiales. Les fonctions exécutives permettent à une personne de s'engager avec succès dans des comportements indépendants, à propos et dirigés vers un but. En cela, elles renvoient à des situations nouvelles, nécessitant l'application de stratégies d'adaptation. Dans ce cadre, Rabbit (1997) a relevé un ensemble de situations impliquant le recours à des processus exécutifs. Ces situations sont caractérisées par la nouveauté à laquelle le sujet est confronté, la recherche d'informations en mémoire, l'initiation de nouvelles séquences de comportements, qui nécessite d'interrompre les séquences en cours, le contrôle de la production de réponses non appropriées, la coordination de deux tâches réalisées simultanément, la détection et la correction des erreurs, et le maintien de l'attention soutenue, qui permettrait de contrôler le déroulement de longues séquences de comportement.

Différentes sources d'informations ont contribué à établir un certain consensus concernant ce concept.

Une des sources d'information ayant permis de préciser le concept de fonctions exécutives provient des travaux concernant la mémoire de travail. Selon Baddeley (1986), la mémoire de travail est définie comme un système de capacité limitée, destiné au maintien temporaire et à la manipulation de l'information durant la réalisation de diverses tâches cognitives. Ce système se compose d'un administrateur central amodal, de capacité limitée, aidé par deux systèmes esclaves permettant le maintien temporaire de l'information. Plus précisément, la boucle phonologique est impliquée dans le stockage du matériel verbal et le calepin visuo-spatial dans le stockage du matériel visuo-spatial. Ainsi, le modèle proposé par Baddeley (1986) intègre explicitement comme composante essentielle de la mémoire de travail, l'idée d'un centre exécutif. Selon

Baddeley (1986), les fonctions attribuées à l'administrateur central pourraient en fait correspondre à celles dédiées au SAS du modèle proposé par Norman et Shallice (1980).

Ces derniers ont proposé un modèle de contrôle attentionnel sur la base duquel Shallice (1988) a interprété les déficits cognitifs consécutifs à une lésion frontale. Ce modèle est structuré en trois niveaux de contrôle attentionnel. Le premier est un schéma d'action dont le caractère sur-appris permet un déroulement relativement automatisé pour faire face aux situations répétitives de la vie quotidienne. Le second est un système de résolution de conflits intervenant dans des activités semi-automatiques. Ce niveau repose sur le « Contention Sheduling » ou gestionnaire de priorité qui intervient dans les situations routinières lorsque plusieurs schémas sont activés de façon concurrente pour attribuer une priorité à l'un d'entre eux. Il permet la sélection du schéma le plus approprié à la situation. La compétition entre schémas est contrôlée au moyen d'un mécanisme d'inhibition qui empêche deux schémas exigeant les mêmes ressources d'être sélectionnés. Enfin, le « Système attentionnel superviseur » (SAS) intervient en cas de dysfonctionnement du gestionnaire de priorité et dans les situations non routinières. Il est amené à fonctionner non pas en contrôlant directement le comportement, mais en modulant le gestionnaire des priorités par l'activation ou l'inhibition de schémas spécifiques (Shallice, 1988). Dans ce cadre, Norman et Shallice (1980) postulent l'existence de plusieurs situations spécifiques qui requièrent l'utilisation du SAS, comme par exemple, les situations nouvelles impliquant la planification des comportements ou la prise de décision, et les situations qui exigent de contrecarrer une réponse habituelle.

La neuropsychologie du vieillissement normal met en évidence un changement lié à l'âge des fonctions exécutives. L'hypothèse d'un déficit exécutif lié au vieillissement implique que soit observée une altération de la performance aux principaux tests cliniques utilisés pour évaluer les

fonctions exécutives. Dans ce cadre, plusieurs recherches (Isingrini et Taconnat, 1997 ; Fristoe *et al.*, 1997) ont permis d'observer des déficits des performances au test de tri de cartes de Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test, WCST, pour une description du test voir le Chapitre 3 de la 2^{ème} partie, Section 1.3 Batterie neuropsychologique). L'identification des catégories est plus lente et le taux d'erreurs persévératives plus élevé chez les sujets âgés que chez les sujets. De plus, pour ce test, certains travaux ont montré que les différences liées à l'âge sont significatives même lorsque les sujets âgés présentent un niveau d'éducation ou quotient intellectuel équivalent aux sujets jeunes (Levine *et al.*, 1995 ; Salthouse *et al.*, 1996).

Andrés et Van der Linden (2000) montrent des déficits à des tâches évaluant le Système de Supervision Attentionnel estimé à l'aide du test de complétion de phrases de Hayling, du test de Brixton et de la Tour de Londres chez des sujets âgés comparativement à des jeunes. Clarys *et al.* (2002) montrent que deux aspects du fonctionnement exécutif sont altérés durant le vieillissement cognitif normal. Dans cette étude, deux tâches, le WCST et les fluences verbales littérales (lettres FAS) ont été administrées à 25 sujets jeunes (20 à 40 ans) et à 25 sujets âgés (60 à 86 ans). Les résultats de cette recherche montrent que les sujets âgés présentent un dysfonctionnement dans ces aspects des fonctions exécutives (flexibilité cognitive et fluence verbale). D'autres études neuropsychologiques récentes indiquent la possibilité que les fonctions exécutives ne sont pas toutes atteintes de la même manière au cours du vieillissement normal. Fournier *et al.* (2002) ont évalué 19 sujets jeunes et 19 sujets âgés. Trois aspects des fonctions exécutives ont été explorés : l'inhibition d'automatismes, la capacité d'alternance et la mise à jour. Les résultats de cette recherche montrent qu'il y a des changements liés à l'âge dans les capacités d'inhibition d'automatismes et de mise à jour d'une série de lettres mais que la fonction d'alternance n'est pas altérée pendant le vieillissement normal. Dans une autre recherche récente, Wecker et ses

collaborateurs (2000) ont évalué deux aspects des fonctions exécutives auprès de 112 sujets sains âgés de 20 à 79 ans. La sensibilité à l'interférence a été évaluée avec le test de Stroop (Stroop, 1935), l'alternance et le maintien d'une consigne ont été estimés avec le test de traçage de pistes. Les résultats montrent que l'âge est responsable de l'altération de la sensibilité à l'interférence mais semble épargner l'alternance et le maintien d'une consigne de travail.

Les épreuves de fluences ont couramment été utilisées pour évaluer le fonctionnement exécutif. La plupart des études menées ont observé une diminution significative du nombre de mots produits chez les sujets âgés (Tomer et Levin, 1993). Troyer et ses collaborateurs (1997) ont précisé que, pour une tâche de fluence sémantique, les sujets âgés produisaient moins de catégories. Ces résultats suggèrent une atteinte du processus de récupération en mémoire sémantique, en lien avec un dysfonctionnement dit frontal. En ce qui concerne la fluence phonémique, les données sont contradictoires. Ainsi, certaines études rapportent un effet significatif de l'âge (Isingrini et Vazou, 1997 ; Parkin et Walter, 1991 ; Souchay *et al.*, 2000) et d'autres non (Koss *et al.*, 1991 ; Kozora et Cullum, 1995 ; Tomer et Levin, 1993 ; Troyer *et al.*, 1997).

L'épreuve de la Tour de Hanoï correspond à une situation de résolution de problème dans laquelle le sujet doit modifier la disposition spatiale de disques empilés en respectant un certain nombre de contraintes. Plusieurs travaux ont montré que cette tâche est sensible au dysfonctionnement frontal (voir Dubois *et al.*, 1994). L'étude menée par Brennan *et al.* (1997) indique que les sujets âgés présentent des difficultés dans la réalisation de cette tâche.

L'ensemble de ces données indique que le vieillissement cognitif normal est marqué par l'atteinte de certaines fonctions exécutives – tels que les capacités d'inhibition et de

planification –, alors que d'autres sont préservées. Les études qui montrent un effet différentiel de l'âge sur le fonctionnement exécutif rejoignent les travaux, de plus en plus nombreux, qui suggèrent un fractionnement du système exécutif en plusieurs fonctions distinctes (Burgess et Shallice, 1994 ; Godefroy *et al.*, 1999).

1.3 Vieillesse normale et vitesse de traitement

La théorie la plus communément admise dans la littérature concernant le vieillissement cognitif s'articule autour du concept de vitesse de traitement de l'information. Il s'agit de la théorie du ralentissement cognitif proposée par Salthouse, en 1996. Symboliquement, la vitesse de traitement de l'information peut être apparentée à « une quantité d'énergie » dont notre système cognitif dispose pour accomplir des tâches de haut niveau, telle que la mémorisation d'une information nouvelle ou la résolution de problème. Cette théorie repose sur l'hypothèse centrale selon laquelle la réduction, avec l'âge, de la vitesse avec laquelle les opérations cognitives sont exécutées constitue le facteur majeur contribuant aux différences observées entre jeunes et âgés, dans diverses tâches cognitives. Ainsi, le ralentissement cognitif est un phénomène général, qui n'est pas simplement lié à des déficits de traitement spécifiques et indépendants. Cette relation entre la vitesse de traitement de l'information et les performances cognitives est expliquée par deux mécanismes : le mécanisme du « temps limité » et le mécanisme de « simultanéité » (voir l'adaptation schématique de la théorie du ralentissement cognitif, Figure 3).

Le mécanisme du « temps limité » explique l'augmentation des temps de réponse avec l'âge, ainsi que la moindre précision des âgés dans des tâches cognitives, par le fait que le temps d'exécution des processus tardifs est restreint, une grande proportion de temps étant allouée à

l'exécution des processus précoces. Ce mécanisme est pertinent pour expliquer les différences de performances cognitives entre jeunes et âgés dans des situations où le temps de réalisation de la tâche est limité. Le mécanisme de « simultanéité » explique la diminution des performances avec l'avancée en âge par le fait que le résultat des opérations précoces est perdu à cause du temps nécessaire à l'exécution des opérations plus tardives ; les informations pertinentes ne seraient plus disponibles quand nécessaires. Cette théorie a l'avantage de rendre compte d'une grande partie des données empiriques relatives au vieillissement cognitif, en particulier l'interaction entre l'âge et la complexité de la tâche à accomplir. Dans la théorie de Salthouse, la complexité d'une tâche se définit par le nombre de processus à accomplir pour résoudre une tâche. Pour expliquer cette interaction entre l'âge et la complexité de la tâche, la théorie n'exclut pas une influence multiplicative ou proportionnelle du facteur général, de sorte que les différences jeunes/âgés augmentent avec la profondeur ou la charge cognitive du traitement.

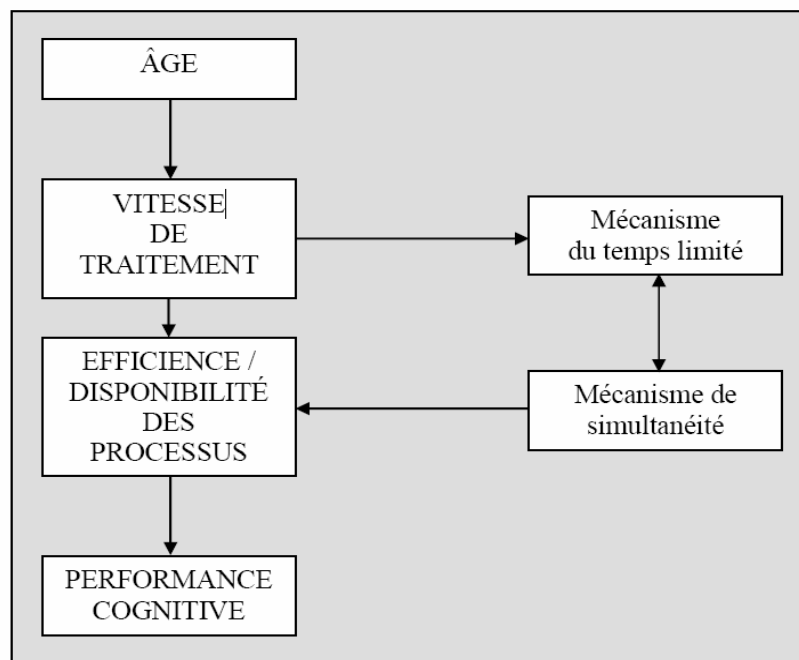


Figure 3 : représentation schématique de la théorie du ralentissement cognitif, d'après Salthouse, (1996).

Salthouse (2000) distingue deux variables dans l'évaluation de la vitesse de traitement. La vitesse perceptuelle se mesure par la vitesse de réponse à des tests majoritairement papier-crayon auxquels tout le monde répondrait correctement sans limite de temps. La majorité de ces tâches implique des opérations de comparaisons simples, de recherche ou de substitution ; la cotation consistant à calculer le nombre d'items corrects dans le temps imparti.

La vitesse de décision s'évalue en terme de temps de réponse lors de tests modérément complexes. Selon lui, ces mesures seraient davantage affectées par le niveau individuel concernant la tâche que par les aspects de vitesse de traitement étant donné que tout le monde ne saurait pas répondre sans erreurs, même sans limite temporelle.

La vitesse est généralement mesurée par des tâches simples telles que le temps de réponse dans des épreuves de comparaison de lettres ou de poursuite motrice. La tâche du Code (échelle d'Intelligence de Wechsler) nécessitant la substitution d'un symbole à un chiffre est également une mesure très employée (voir Salthouse, 1992).

Le ralentissement des traitements de l'information est un des phénomènes comportementaux de la personne âgée le plus souvent étudié et le moins controversé (Salthouse, 1996) qui apparaît aussi bien dans les études transversales que longitudinales. Les sujets âgés sont moins performants que des sujets jeunes aux types d'évaluations citées. Toutefois, la santé physique des participants, l'expérience dont ils bénéficient avec les tâches et la variété de tâches utilisées dans les protocoles de vitesse de traitement sont des facteurs susceptibles de modérer la relation entre âge et vitesse de traitement.

2. LES MODIFICATIONS ANATOMIQUES CÉRÉBRALES LORS DU VIEILLISSEMENT NORMAL

Le volume cérébral décroît avec l'âge (Coffey et al., 1992; Pfefferbaum et al., 1994). Cette donnée, bien documentée, est mise en lien avec la connaissance d'un léger déclin de certaines fonctions cognitives. Aujourd'hui, les recherches ambitionnent de préserver au maximum le cerveau, d'optimiser son vieillissement mais également d'identifier le plus efficacement possible une éventuelle dégénérescence cérébrale. Ces dernières voient en effet leur prévalence en constante augmentation et n'ont fait qu'accroître ce besoin de comprendre les processus impliqués lors du vieillissement cérébral normal. Cette quête prend tout son sens si les données obtenues chez un sujet sain peuvent constituer une base de renseignements pour comprendre et peut-être prendre en charge certaines pathologies cérébrales liées à l'âge.

L'essor des innovations techniques des ces dernières décennies n'a fait qu'amplifier cette ambition tout en la facilitant. Les premières études en densitométrie ont, dans un premier temps, renseigné sur le contraste entre le liquide céphalo-rachidien et le parenchyme cérébral. Nagata *et al.* (1987) ont étudié 500 cerveaux de sujets sains de 50 à 90 ans à l'aide de cette méthode et ont montré une augmentation du liquide céphalo-rachideien (LCR) de 0,25% par an.

Par la suite, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) a ouvert la voie à des descriptions plus fines, notamment par l'amélioration de la résolution spatiale (de l'ordre du millimètre) et la distinction entre substance blanche (SB) et grise (SG). Pfefferbaum *et al.* (1994) en utilisant l'approche des régions d'intérêts en IRM a noté un déclin de la SG mais pas de la SB chez 73 sujets sains de 21 à 70 ans, mais les SG et SB profondes n'ont pas été incluses dans ce travail. Avec cette même approche, Liu *et al.* (2003), dans une étude longitudinale en IRM de sujets de plus de 54 ans ont observé un déclin volumétrique cérébral global (SG et SB) de

0,385% par an. Coffey *et al.* (1992) rapportent, chez 330 sujets de 66 à 90 ans, que la perte de matières cérébrales observées dans les deux hémisphères – de 2,79 cm³ par an – va de pair avec une augmentation du LCR de 2,78 cm³ par an. Enfin, une étude sur 2200 images en IRM (DeCarli *et al.*, 2005) quantifie la perte parenchymale de 0,28% par an sur le cerveau entier, avec une accentuation de cette diminution chez les hommes de plus de 52 ans.

Des études ont également montré un déclin en SB. Fotenos *et al.* (2005) obtiennent une augmentation de SB à l'âge-moyen avant de constater une diminution chez les sujets plus âgés. Lemaitre *et al.* (2005) trouvent, sur un échantillon de 662 personnes non démentes de 63 à 75 ans, une diminution de SG de 0,16%, une diminution de SB de 0,11% et une augmentation de LCR de 0,28% par an.

Le développement de nouvelles techniques de traitement des images a permis de révéler des anomalies morphologiques plus fines. Une méthode dite VBM (*voxel-based morphometry*) a été développée par Ashburner et Friston en 2000. Plusieurs études ont utilisé la méthode VBM dans l'étude des modifications anatomiques liées au vieillissement normal (Good *et al.*, 2001 ; Sato *et al.*, 2003 ; Taki *et al.*, 2004) et concluent de manière similaire à une baisse de SG en l'absence de perte en SB. Good *et al.* (2001) ont calculé une perte de SG de 0,11% par an chez 465 sujets sains de 18 à 75 ans mais n'observent pas de diminution de la SB avec une méthode VBM. Enfin, Smith *et al.* (2007) ont conduit une étude en VBM auprès de 122 sujets sains, âgés de 58 à 95 ans et concluent, à l'instar de certaines études citées, à une diminution du volume de SG de – 0,183% par an, en l'absence de déclin du volume de SB (voir Figure 4).

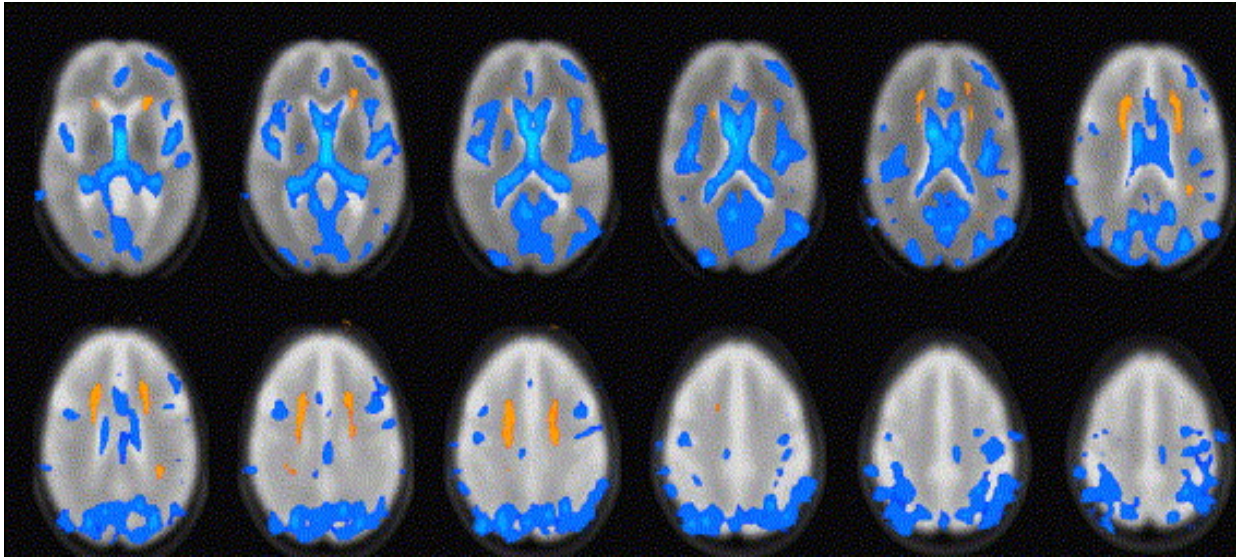


Figure 4 : coupes IRM de cerveaux humains illustrant les changements globaux au niveau de la SG avec l'âge, d'après *Smith et al. (2007)*.

Sur cette figure, le bleu correspond aux corrélations négatives (diminution) et le rouge aux corrélations positives (augmentation). Les images sont présentées en convention neurologique (Gauche → Droite).

Au total, les travaux menés en IRM anatomique lors du vieillissement normal nous permettent de dire que ce dernier s'accompagne d'une diminution volumétrique de la SG cérébrale et une augmentation du LCR. La perte de SB ne fait pas consensus.

En conclusion de ce chapitre, nous voyons que le vieillissement normal s'accompagne de modifications du fonctionnement cognitif : la mémoire, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information sont touchées. Nous distinguons également des changements au niveau cérébral.

Dans le chapitre suivant, nous allons aborder la schizophrénie en envisageant les aspects cliniques, les troubles cognitifs ainsi que les altérations cérébrales observés dans ce trouble.

CHAPITRE 2 : LA SCHIZOPHRENIE

1. LES SYMPTOMES CLINIQUES DE LA SCHIZOPHRENIE

La schizophrénie – ou plutôt le groupe des schizophrénies, compte tenu des aspects variés de cette pathologie – touche environ 1% de la population des deux sexes (prévalence). L'incidence annuelle est de 1 pour 10000 personnes. La prévalence, tout comme l'incidence annuelle semblent relativement stable à travers le monde (Rouillon *et al.* 1995). Il s'agit d'une pathologie psychiatrique sévère et handicapante, classiquement reconnue d'évolution chronique.

Il existe différentes classifications des symptômes schizophréniques. La plus couramment utilisée en recherche scinde la symptomatologie en un versant « positif » et un versant « négatif ». Les symptômes positifs reflètent l'excès ou la distorsion de fonctions « normales », alors que les symptômes négatifs reflètent la diminution et la perte de fonctions « normales ». Les symptômes positifs incluent des distorsions ou des exagérations de la pensée déductive (idées délirantes), de la perception (hallucinations), du langage et de la communication (discours désorganisé), et du contrôle comportemental (comportement grossièrement désorganisé ou catatonique). Ces symptômes positifs pourraient comprendre deux dimensions distinctes : la « dimension psychotique » inclut les idées délirantes et les hallucinations, alors que la « dimension de désorganisation » inclut le discours et le comportement désorganisés. Les symptômes négatifs incluent des restrictions dans la gamme et l'intensité de l'expression émotionnelle (émoussement affectif), dans la fluence et la productivité de la pensée et du discours (alogie), et dans l'initiation d'un comportement dirigé vers un but (perte de volonté) (American Psychiatric Association, 1994). L'échelle d'évaluation clinique PANSS (Positive and Negative

Syndrome Scale, Kay *et al.*, 1987) se base sur cette classification des symptômes de la schizophrénie.

Le diagnostic de schizophrénie repose sur la constatation par le psychiatre de signes indirects essentiellement liés à la dissociation, et donc leur mise en perspective avec le vécu psychique rapporté par le patient. Les critères diagnostiques utilisés peuvent être ceux des classifications internationales. Un des systèmes les plus utilisés pour le diagnostic des troubles mentaux a été mis au point par les membres d'un groupe de travail de l'*American Psychiatric Association*. Les résultats de leurs travaux ont été publiés dans un ouvrage intitulé *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM). Il s'agit d'une référence internationale sur laquelle nous nous sommes basés. L'encart 1 présente les critères diagnostique et les sous-types de schizophrénie selon le DSM IV-TR.

Encart 1 : critères diagnostiques de schizophrénie du DSM IV-TR

i. Symptômes de type A :

Au moins deux, ou davantage, des symptômes suivants doivent être présents pendant une durée significative (un mois au minimum, moins en cas de traitement réussi) :

- hallucinations,*
- idées délirantes,*
- désorganisation du discours ou de la pensée,*
- désorganisation du comportement,*
- symptômes négatifs, avec émoussement affectif (manque ou déclin de réponse émotionnelle), alogie (manque ou déclin de la parole), ou avolition (manque ou baisse de motivation).*

N.B. : Un seul symptôme parmi les symptômes de type A est nécessaire si les hallucinations sont bizarres ou si elles consistent à entendre des voix.

ii. Dysfonctionnement social ou professionnel :

Réduction significative depuis le début des troubles des relations sociales (l'activité professionnelle, les relations interpersonnelles) ou de l'entretien du corps.

iii. Durée :

Les symptômes persistent au moins six mois : cette période doit inclure au moins un mois de symptômes (ou moins en cas de traitement réussi) correspondant aux symptômes de type A.

iv. Diagnostic différentiel :

Exclusion des troubles thymiques ou psychoaffectifs, des troubles du développement (e.g. autisme), ou des troubles organiques ou liés aux toxiques.

On distingue actuellement cinq sous-types de schizophrénie :

- *type catatonique (avec des mouvements rares ou déréglés)*
- *type désorganisé (avec désorganisation du discours, du comportement, ou des affects)*
- *type paranoïde (avec présence d'hallucinations, mais sans désorganisation du discours et du comportement et sans abrasion des affects)*
- *type résiduel (avec les symptômes positifs de faible intensité)*
- *type indifférencié (avec présence des symptômes psychotiques, mais sans les critères déterminant les types paranoïde, désorganisé ou catatonique).*

2. LA SCHIZOPHRENIE : UN TROUBLE DE LA COGNITION ?

L'existence de déficits cognitifs a été reconnue très tôt chez les patients schizophrènes. Kraepelin (1919) considérait déjà les troubles de l'attention, des associations et de la volition (i.e. l'aboutissement d'un processus par lequel l'être humain use de la volonté) comme des marqueurs de ce qu'il appelait à l'époque la démence précoce.

Récemment, la littérature scientifique dans le domaine de la psychiatrie a apporté un éclairage sur le fonctionnement cognitif des patients schizophrènes. L'ensemble de ces recherches a été rendu possible grâce à une réflexion sur les limites de la psychiatrie traditionnelle. L'encart 2 précise la nécessité de nouvelles approches.

Depuis une quinzaine d'années, la conception de la schizophrénie s'est ainsi radicalement modifiée. Alors que les troubles cognitifs qui l'accompagnent ont longtemps été considérés

comme secondaires, ils sont aujourd’hui situés au cœur même de la maladie. Ils ne sont ainsi plus l’expression d’un manque de motivation et de collaboration mais un nouvel enjeu d’étude pour les neurosciences cognitives. Dès lors, les recherches actuelles s’orientent vers la détermination des anomalies cognitives qui sous-tendent la clinique de la schizophrénie et l’identification de leur substrat neurobiologique. Elles visent donc à reformuler les approches des auteurs classiques à l’aide des concepts et des méthodes de la neuropsychologie cognitive, et plus généralement des sciences de la cognition (Huron et Danion, 2000).

Encart 2 Pourquoi de nouvelles approches sont-elles nécessaires ?

Les limites de la démarche psychiatrique traditionnelle sont aujourd’hui clairement reconnues. Les symptômes de la schizophrénie, et plus généralement de toute maladie psychiatrique, sont par nature comportementaux. Ils sont l’expression de nombreux facteurs, biologiques, psychologiques, sociaux ou culturels. Ces facteurs déterminent la symptomatologie clinique dans des proportions qui varient d’un patient à un autre. De plus, ils interagissent entre eux de différentes façons. Des symptômes en apparence semblables peuvent donc s’expliquer par des mécanismes différents, et un même mécanisme peut engendrer des symptômes différents. Dans la mesure où il n’existe pas de procédure simple permettant d’évaluer le rôle joué par ces différents facteurs dans l’expression des symptômes, la recherche ne peut prendre en compte les particularités de chaque patient, pourtant si importantes dans toute prise en charge thérapeutique.

Les tentatives d’explication des symptômes par des anomalies biologiques font également l’objet de critiques légitimes. Tel est par exemple le cas de l’hypothèse dopaminergique de la schizophrénie visant à expliquer une maladie extrêmement complexe par une simple anomalie de la transmission cérébrale. Ces tentatives ne font que projeter le niveau d’analyse biologique sur le niveau d’analyse clinique, et ne fournissent donc pas de véritable explication biologique aux troubles cliniques. Parce qu’elles nient le fait que ces deux niveaux sont très distants l’un de l’autre, qu’ils sont séparés par un fossé, ces tentatives font violence à la fois à la biologie et à la clinique. De nouvelles stratégies de recherche sont nécessaires. L’une d’elles consiste à introduire un niveau d’analyse intermédiaire, celui de la cognition, entre le niveau biologique et le niveau clinique.

2.1 Schizophrénie et cognition

Dans une méta-analyse portant sur 204 études, Heinrichs et Zakzanis (1998) considèrent 22 variables cognitives différentes évaluant la quasi-totalité des fonctions cognitives, parmi lesquelles la mémoire globale, la mémoire verbale, la mémoire non-verbale, la performance motrice, l'attention visuelle et auditive, le quotient intellectuel, les habiletés spatiales, les fonctions exécutives, le langage et le transfert interhémisphérique. Les études retenues évaluaient la mémoire à l'aide d'épreuves standardisées telles que le California Verbal Learning Test (Delis, *et al.*, 1987), l'épreuve de Buschke (Buschke et Fuld, 1974) et la figure complexe de Rey-Osterrieth (Osterrieth, 1944). Les différences entre patients et témoins sont mesurées par « la taille de l'effet », c'est-à-dire la différence qui sépare les deux populations sur une variable calibrée en fonction de la déviation standard. Plus la taille de l'effet est grande, plus la différence entre les deux populations est importante. Les résultats de cette méta-analyse sont doubles. D'une part, ils montrent que la performance des patients est significativement diminuée quelle que soit la variable cognitive considérée. Il existe donc dans la schizophrénie une altération globale de la cognition, qui suggère l'existence de facteurs généraux à l'origine du déficit. D'autre part, Heinrichs et Zakzanis montrent que certaines variables sont plus affectées que d'autres. Les plus altérées sont celles qui évaluent la mémoire, qu'il s'agisse de la mémoire globale, verbale ou non-verbale. Le tableau 1 illustre ces résultats. Une méta-analyse plus récente (Fioravanti *et al.*, 2005) confirme le déficit cognitif généralisé chez les patients souffrant de schizophrénie lorsqu'ils sont comparés à des sujets sains. Cette équipe insiste sur l'hétérogénéité entre les études (caractéristiques des patients, mode d'appariement aux témoins, sensibilité des mesures d'une même fonction cognitive) mais également sur la nature multidimensionnelle de la population

étudiée. Ils suggèrent une meilleure prise en compte de ces éléments afin de pouvoir explorer les caractéristiques du fonctionnement cognitif des malades de manière plus solide et plus « pure ».

| Tests ou composantes | M | Patients sous médiane (%) |
|----------------------------------|------|---------------------------|
| Mémoire globale verbale | 1,41 | 78 |
| Habilité motrice bilatérale | 1,30 | 77 |
| QI Performance | 1,26 | 77 |
| Performance continue (attention) | 1,16 | 75 |
| Fluence verbale | 1,15 | 75 |
| Stroop | 1,11 | 74 |
| QI Total | 1,10 | 74 |
| Token | 0,98 | 71 |
| Mémoire verbale sélective | 0,90 | 70 |
| WCST | 0,88 | 69 |
| QI Verbal | 0,88 | 69 |
| Habilités motrice unilatérale | 0,86 | 69 |
| Trail Making - B | 0,80 | 68 |
| Mémoire non-verbale | 0,74 | 67 |
| Trail Making - A | 0,70 | 66 |
| Reconnaissance de visages | 0,61 | 64 |
| Empan de chiffres | 0,61 | 64 |
| Orientation de lignes | 0,59 | 64 |
| Vocabulaire | 0,53 | 62 |
| Cubes | 0,46 | 61 |

Tableau 1 : taille moyenne de l'effet pour les troubles cognitifs et pourcentage des patients sous la médiane, d'après Heinrichs et Zakzanis (1998).

M : moyenne de la taille de l'effet ; Patients sous médiane (%) : pourcentage de patients sous la médiane fait référence à l'estimation de la proportion de patients obtenant un score sous la médiane des scores de l'échantillon total (patients et témoins) du test en question.

La cognition affecte le fonctionnement cognitif dans son ensemble, mais l'ensemble des patients est-il concerné ? Palmer et son équipe (1997) ont posé cette question. A la recherche de sous-groupes de patients préservés versus déficitaires sur le plan neuropsychologique, ils ont évalué 171 patients suivis en ambulatoire à l'aide d'une batterie neuropsychologique complète. Vingt-sept pour cent des patients obtiennent des scores similaires à ceux des sujets contrôles. Il y a par conséquent plus de 70% des patients concernés par ces déficits. Ces derniers apparaissent tôt dans le décours du trouble. Saykin et ses collaborateurs (1994) ont comparé des patients schizophrènes déjà traités (mais sans traitement antipsychotique lors des évaluations) à des patients victimes d'un premier épisode de schizophrénie non encore traités. Ils constatent que les deux groupes de patients sont globalement perturbés et de manière assez similaire. Les troubles cognitifs ne sont donc pas la conséquence des traitements, ce qui avait déjà été observé avant l'ère des antipsychotiques.

Actuellement, la détection précoce de ces troubles est un domaine d'intérêt grandissant. Les troubles cognitifs préexistent à l'émergence de la pathologie. Des études de population menées sur des cohortes d'enfants en Nouvelle-Zélande (Cannon *et al.*, 2002) ou de conscrits en Israël (Davidson *et al.*, 1999) ont montré que les sujets qui allaient ultérieurement devenir schizophrènes avaient, en terme de groupe, un QI et des performances cognitives plus faibles que la norme.

2.2 Schizophrénie et mémoire

La mémoire apparaît beaucoup plus perturbée que des domaines comme le langage, considéré classiquement comme au cœur de la maladie. Le dysfonctionnement mnésique est en partie la

conséquence du déficit cognitif généralisé. Cependant, ce dernier ne rend pas compte à lui seul de la totalité du dysfonctionnement de la mémoire (Salamé *et al.*, 1998). En témoigne le fait qu'un déficit mnésique avéré a été rapporté chez des patients n'ayant que peu de perturbations cognitives (Palmer *et al.*, 1997).

Les troubles de mémoire épisodique sont présents dès le premier épisode de la pathologie, avant même la déclaration des troubles et sont spécifiques aux sujets à haut risque qui vont développer une schizophrénie ultérieurement (Danion *et al.*, 2007).

Dans la méta-analyse de Fioravanti et ses collaborateurs (2005), 58 des 113 études ont évalué les capacités mnésiques de patients schizophrènes en comparaison à des sujets sains. Parmi toutes les variables à l'étude de cette recherche, la différence la plus importante entre les moyennes de patients et témoins concerne la mémoire.

Aleman *et al.* (1999) ont montré, dans une méta-analyse portant sur la mémoire dans la schizophrénie, que les performances des patients sont réduites par rapport à celles des sujets contrôles dans toutes les tâches de mémoire (rappel libre, rappel indicé, reconnaissance, empan de chiffres et courbe d'apprentissage). Les performances obtenues dans les tâches de rappel libre sont plus perturbées que celles obtenues dans les tâches de reconnaissance. Le caractère verbal ou non-verbal du matériel ne modifie pas significativement les performances. La longueur de l'intervalle de rétention (immédiat ou différé) n'a pas d'influence sur les performances de rappel. Enfin, aucune différence significative n'est observée entre les patients traités et non traités.

Les performances en rappel sont plus déficitaires que celles en reconnaissance, probablement en raison du niveau de difficulté des tâches. Malheureusement, peu d'études ont contrôlé cette variable et celles qu'ils l'ont fait concluent différemment. Au sein d'une même équipe, des auteurs n'ont pu mettre en évidence de résultats cohérents : Calev *et al.* (1984a)

trouvent de meilleures performances en reconnaissance (comparativement au rappel) alors qu'une autre étude aboutit à des performances similaires (Calev *et al.*, 1984b).

Les résultats des études qui se sont intéressées à la reconnaissance sont très variables. Pelletier et ses collaborateurs (2005) ont réalisé une méta-analyse sur le sujet. Outre le fait d'avoir confirmé l'association entre schizophrénie et faible capacité en reconnaissance mnésique (mesurée par la « taille de l'effet »), les auteurs suggèrent que la reconnaissance chez les patients est modulée par des facteurs cognitifs. Le matériel verbal est mieux reconnu que des stimuli présentés sous forme de figures ou d'images, contrairement aux résultats d'Aleman *et al.* (1999). La modalité perceptive en jeu module également les performances puisque des mots présentés de manière auditive sont moins bien reconnus que des mots présentés visuellement. Enfin, le mode de réponse en choix forcé facilite la tâche aux patients schizophrènes (comparativement à des réponses en oui-non).

Le fait que le rappel soit souvent plus affecté que la reconnaissance a amené les chercheurs à favoriser l'hypothèse d'un déficit de récupération mnésique dans la schizophrénie. Néanmoins, de mauvaises stratégies d'encodage sont également en cause (pour une revue de la question, voir Danion *et al.*, 2007).

Lee et Park (2005) ont réalisé la première méta-analyse regardant la mémoire de travail (MDT) dans la schizophrénie. Son atteinte est confirmée dans ces études malgré des méthodologies et approches variables. De plus, les perturbations sont présentes quelles que soit la modalité de la tâche, ce qui suggère que les processus cognitifs généraux nécessaires à la réalisation de ce type de tâche sont affectés chez les patients, ce de manière indépendante à des troubles modalité-spécifique. Bien que la « taille de l'effet » soit consistante pour les deux modalités – verbale et visuelle –, la MDT visuospatiale affiche des coefficients démontrant que

l'effet est plus robuste. Enfin, l'augmentation du délai de manipulation de l'information au-delà d'une seconde ne modifie pas les comparaisons patients-témoins.

Il est établi aujourd'hui que la mémoire n'est pas un système unitaire, mais qu'elle comprend de multiples composantes qui doivent être évaluées chacune pour elle-même. Les études précédemment évoquées se sont focalisées dans leur grande majorité sur la mémoire de travail et la mémoire épisodique. Elles ne répondent donc pas à la question de savoir si la schizophrénie s'accompagne d'une perturbation de toutes les formes de mémoire ou de certaines seulement. Les études qui se sont penchées sur cette question montrent que le déficit mnésique est sélectif et que le dysfonctionnement de la mémoire épisodique est au cœur même des troubles cognitifs de la schizophrénie. Elles s'appuient sur la distinction entre tâches explicites et implicites. La schizophrénie s'accompagne d'une dissociation de performance entre ces deux types de tâches : la performance des patients dans les tâches explicites (épisodiques) est constamment altérée, alors que leur performance dans les tâches implicites, telles que celle évaluant l'amorçage perceptif est comparable à celle de sujets contrôles (pour revue, voir Danion et Salamé, 1998). Les processus sous-tendant l'acquisition d'habiletés cognitives, une autre forme de mémoire implicite, sont également préservés (Huron et Danion, 2000).

En résumé, les travaux cités soulignent la place importante que tiennent les déficits de la mémoire épisodique et de la mémoire de travail au sein des troubles cognitifs de la schizophrénie, toutefois comme nous l'avons vu précédemment les troubles cognitifs sont étendus.

2.3 Schizophrénie et fonctionnement exécutif

Comme nous l'avons vu, les fonctions exécutives regroupent l'ensemble des processus cognitifs qui rendent possible l'initiation, le maintien et le changement de réponse en fonction des demandes de l'environnement. Elles permettent à une personne de s'engager avec succès dans des comportements indépendants, à propos et dirigés vers un but. En cela, elles renvoient à des situations nouvelles, nécessitant l'application de stratégies d'adaptation.

Bozikas *et al.* (2006) ont évalué les fonctions exécutives à l'aide du Trail Making Test (TMT, Reitan, 1958), de test de Stroop et du WCST) dans la schizophrénie. Parmi leurs 70 patients, 83 % obtiennent un score inférieur d'au moins un écart-type comparativement aux sujets contrôles. Il est globalement bien admis à l'heure actuelle que les patients schizophrènes ont des performances déficitaires à un certain nombre des mesures classiquement utilisées dans l'évaluation des fonctions exécutives (*i.e.* test de Stroop (MacLeod, 1991), les fluences verbales (Joyce *et al.*, 1996) et le TMT (Franke *et al.*, 1993)). Toutefois, les résultats sont contrastés.

Certaines études n'objectivent pas de déficits au WCST (Braff *et al.*, 1991; Goldstein *et al.*, 1996). Stratta *et al.* (2001) ont étudié les résultats de patients obtenant des scores déficitaires au WCST (version informatisée basée sur Heaton, 1981, 1993) et à une tâche de mémoire de travail. Une fois ces variables ajustées pour le niveau d'éducation, la comparaison des groupes de patients et de témoins n'est plus significative pour le déficit en fonctions exécutives, celui en mémoire de travail se maintient. Quant à savoir si les patients font davantage d'erreurs persévératives que non-persévératives au WCST comparativement à des sujets contrôles, une méta-analyse (Li, 2004) s'est penchée sur la question. L'auteur y répond par la positive en précisant que la différence est petite et « marginalement » significative. Dans ce travail, même

s'il n'est pas systématiquement rapporté, nous avons calculé le nombre d'années d'éducation moyen des patients. Il est supérieur à 12 années.

En ce qui concerne le TMT (voir 2^{ème} partie, Chapitre 3, Section 1.3 Batterie neuropsychologique pour les détails du test), sa cotation met l'emphase sur le temps de complétion de chacune des deux parties. Dans ce cadre, les patients schizophrènes sont ralentis pour la totalité du test. Toutefois, il existe une cotation qui soustrait le temps mis pour compléter la partie A de celui pour la partie B, ce qui permet de séparer le facteur vitesse psychomotrice de la performance à la tâche proprement dite. Cette méthode de correction ne semble pas avoir encore été utilisée mais pourrait nuancer les résultats des patients schizophrènes (Palmer et Heaton, 2000).

Une méta-analyse s'est intéressée à la fluence verbale dans la schizophrénie (Henry et Crawford, 2005). Il en ressort que les patients schizophrènes évoquent moins de mots lors de tâches de fluences verbales comparativement aux sujets sains. La fluence sémantique est plus déficitaire que la fluence littérale. Deux hypothèses peuvent rendre compte de ces données. Selon la première, la difficulté est associée à une perturbation du stock sémantique (McKay *et al.*, 1996). La seconde postule que les troubles du processus de récupération réduisent l'accès à ce stock (Joyce *et al.*, 1996). Henry et Crawford (2005), à l'instar de Bokar et Goldberg dans une précédente méta-analyse (2003), penchent pour la première hypothèse dans la mesure où les déficits qu'ils observent à des tests de mémoire verbale sont de magnitude modérée et suggèrent un déficit généralisé du processus de récupération, tandis que l'effet plus large constaté en fluence sémantique inspire un stock sémantique perturbé. Des études de regroupement (« cluster ») vont dans ce sens et montrent un réseau sémantique désorganisé chez les patients schizophrènes (Aloia *et al.*, 1996).

Marczewski *et al.* (2001) ont évalué les fonctions exécutives dites dépendantes du SAS à l'aide de 3 tests proposés par Shallice et ses collaborateurs (1996) comme outils d'évaluation de ce système (Tour de Londres, Hayling et Test de Brixton). Les patients schizophrènes (N = 15), suivis en ambulatoire, étaient déficitaires pour les trois fonctions du SAS mesurées : planification, inhibition et abstraction.

La question de la détection précoce des difficultés au sein des fonctions exécutives a été posée. Tandis qu'Elliott et Sahakian (1995) trouvent des altérations importantes à des tâches nécessitant d'alterner entre des stimuli (*set-shifting*) chez des patients chroniques, d'autres auteurs (Hutton *et al.*, 1998 ; Bartok *et al.*, 2005) ne retrouvent pas de déficits à ce type de tâches (similaires au WCST) chez des sujets dits « prépsychotiques ».

Par contre, Riley *et al.* (2000) obtiennent des différences significatives entre des patients évalués lors de leur premier épisode psychotique et des témoins à des tâches telles que le WCST, les fluences, le Stroop et le TMT. Ces résultats suggèrent que les altérations des fonctions exécutives sont présentes dès l'entrée dans la maladie. Toutefois, les niveaux d'éducation des deux échantillons concernés étaient élevés (15,4 ans pour les témoins et 12 ans pour les patients). Joyce *et al.* (2002) précisent, sur des patients lors d'un premier épisode, que lors d'une tâche exigeant des processus de changement de stratégies analogues à ceux mis en jeu dans le WCST, 75% réalisent correctement la tâche. Ils observent une corrélation entre la durée de psychose non traitée et l'échec.

En résumé, beaucoup d'études concluent à des déficits exécutifs dans la schizophrénie. Néanmoins, un certain nombre de résultats sont discordants. Le niveau d'éducation doit être pris en compte. De plus la présence d'une perturbation à un test sensible aux fonctions exécutives n'est pas suffisant pour inférer la présence d'un déficit spécifique de ces fonctions. Il faut pouvoir montrer que les patients sont plus atteints à ces tâches comparativement à d'autres faisant appel à

moins d'exigences de type exécutif. Enfin, comme nous l'avons vu précédemment, les troubles mnésiques sont au coeur des déficits cognitifs et semblent être plus systématiques que les troubles des fonctions exécutives. Le défaut de capacités d'apprentissage observé chez les patients schizophrènes pourraient bien, au moins partiellement, refléter une forme de trouble exécutif ou de mémoire de travail (Palmer et Heaton, 2000).

2.4 Schizophrénie et vitesse de traitement

La recherche et les méta-analyses sur la cognition dans la schizophrénie se sont essentiellement penchées, ces deux dernières décennies, sur la mémoire épisodique, la mémoire de travail et les fonctions exécutives au point d'en négliger les mesures de vitesse de traitement. Par exemple, Heinrichs et Zakzanis (1998) n'ont pas retenu cette variable dans leur méta-analyse. Ceci est paradoxal si l'on considère que les déficits observés chez des patients schizophrènes sont bien plus prononcés que ceux relatés dans les autres domaines de la cognition. C'est le constat fait par Dickinson et ses collègues dans une récente méta-analyse (2007) sur la vitesse de traitement, mesurée par des tâches de substitution de symboles. Dans les études citées, les profils de résultats obtenus par les patients sont indépendants du traitement antipsychotique puisqu'ils n'observent pas de différence de profil entre les patients traités et non traités, ou en fonction de la dose d'antipsychotiques. La taille de l'effet observée n'est pas non plus modifiée par la sévérité des symptômes, estimée par la BPRS.

D'un autre côté, dans la recherche de facteurs généraux pouvant expliquer les déficits cognitifs liés à la pathologie, une importance particulière a été donnée au rôle de la vitesse de traitement. Schatz (1998), en explorant les temps de réaction dans 40 études sur la schizophrénie,

Bilder *et al.* (2000) chez des patients lors d'un premier épisode et Salamé *et al.* (1998) concluaient à un ralentissement cognitif d'ordre général influençant respectivement l'efficacité cognitive et la mémoire de travail. Brébion *et al.* (1998) ont examiné, comme cela avait été fait dans le cadre d'études sur le vieillissement normal, le fait que la vitesse de traitement soit un facteur général jouant sur d'autres fonctions cognitives. Ils concluent ainsi à un ralentissement global chez les patients au test du Code, qui influence les performances mnésiques. Pourtant, d'autres auteurs suggèrent que les patients pourraient avoir un ralentissement psychomoteur et des déficits cognitifs spécifiques, ce indépendamment (Nuechterlein *et al.*, 2004).

Morrens et ses collaborateurs (2006) ont également utilisé la tâche du Code avec des patients schizophrènes. Ils ont néanmoins séparé les processus sensorimoteurs des processus cognitifs. Pour ce faire, ils ont utilisé un stylo informatisé leur permettant d'enregistrer et d'analyser les mouvements exécutés pendant la tâche. Deux scores supplémentaires sont alors retenus : le temps nécessaire aux appariements et le temps pris pour écrire la réponse ; cette méthode avait déjà été utilisée chez des patients par Van Hoof *et al.* (1998). Ainsi, leurs résultats vont à l'encontre de la proposition de Brébion, dans la mesure où, bien que les patients soient significativement plus lents, il est possible de distinguer deux composantes indépendantes dans cette tâche. Autrement dit, les ralentissements cognitif et sensorimoteur, bien que connectés, peuvent intervenir indépendamment l'un de l'autre chez les patients et, seule la composante cognitive est corrélée aux autres variables mesurées par des tests neuropsychologiques classiques.

Des études se sont intéressées aux proches de patients considérés comme hautement à risque de développer la maladie. Niendam *et al.* (2003) rapportent, dans une étude rétrospective sur 7 ans, des différences significatives à la tâche du Code chez des patients et leurs apparentés comparativement à des sujets sains. Au total, cette mesure, malgré sa simplicité, fait preuve d'une

association avec le risque de développer la maladie, la sévérité des symptômes et le degré de handicap au quotidien.

En résumé, nous observons un relatif consensus sur le fait que les patients schizophrènes sont ralentis, indépendamment de leur traitement antipsychotique. Néanmoins, les mesures sont trop peu spécifiques et confondent souvent processus sensorimoteurs et cognitifs.

2.5 Impact des troubles cognitifs du patient schizophrène sur la vie quotidienne

Dans une revue portant sur les liens entre déficits neurocognitifs et adaptation à la vie quotidienne, Green (1996) a montré que la performance mnésique est corrélée à la capacité des patients à s'insérer dans la vie sociale. Celle-ci est évaluée par la qualité de vie, l'autonomie et le réseau relationnel des patients, et à l'aptitude des patients à résoudre des situations sociales et interpersonnelles complexes. La mémoire est également corrélée à la capacité des patients à acquérir et/ou exprimer des habiletés psychosociales. La vigilance est quant à elle associée à la résolution de problèmes sociaux et à l'acquisition de compétences. Ces deux fonctions cognitives sont donc cruciales pour un fonctionnement social optimal. Or, nous avons vu précédemment que les patients schizophrènes souffrent de façon quasi systématique de troubles mnésiques. Cette proximité entre fonctions cognitives et activités de la vie quotidienne confère ainsi une dimension plus écologique et clinique aux bilans neuropsychologiques et tests qui peuvent être proposés aux patients schizophrènes.

Green *et al.* (2000) ont effectué une revue des études (n=37) portant sur le devenir fonctionnel des patients schizophrènes et leurs corrélats neurocognitifs. Un de leur premier constat touche à

la multiplicité des mesures utilisées. Ils ont ainsi rassemblé ces mesures dans des domaines clés de la cognition, sept au total. En mémoire verbale, deux composantes ont été retenues : la mémoire immédiate et la mémoire secondaire. La première fait référence à la capacité de retenir une information sur une brève période temporelle. Cette composante – bien qu'étant supposée faire partie de la mémoire de travail telle que décrite par Baddeley, a été choisie en opposition aux tâches évaluant la capacité de manipuler des informations. La seconde renvoie à l'aptitude à se souvenir d'un matériel après un délai plus ou moins long (autour d'une heure). La vigilance recense les variables prenant en considération le maintien de l'alerte, autrement dit la capacité de répondre sur une période donnée à des cibles et de s'abstenir de répondre à des non-cibles telle qu'évaluée par le Continuous Performance Test (CPT). Le fonctionnement exécutif / tri de cartes réfère aux fonctions exécutives souvent évaluées par des tests assimilables au WCST. La fluence verbale a été retenue. Le traitement visuel précoce fait l'objet d'un domaine référant à des tâches de détection et d'identification de stimuli visuels. Enfin, les habiletés psychomotrices font état des mesures estimant la vitesse de traitement et de dextérité. Une fois ces variables neurocognitives et fonctionnelles synthétisées, une des méthodes utilisée pour apprécier leurs connexions, a été de comptabiliser le nombre d'études répliquant ces liens. La figure 5 illustre ces résultats.

Sur cette figure, les variables neurocognitives sont représentées à gauche et les 3 domaines fonctionnels sur la droite. Les flèches pleines signifient que les auteurs ont identifiés plus de 4 études mettant en évidence un lien significatif entre le domaine neurocognitif et une ou plusieurs variables fonctionnelles. Les flèches pointillées illustrent des liens significatifs retrouvés dans 2 ou 3 études prises en compte dans cette revue.

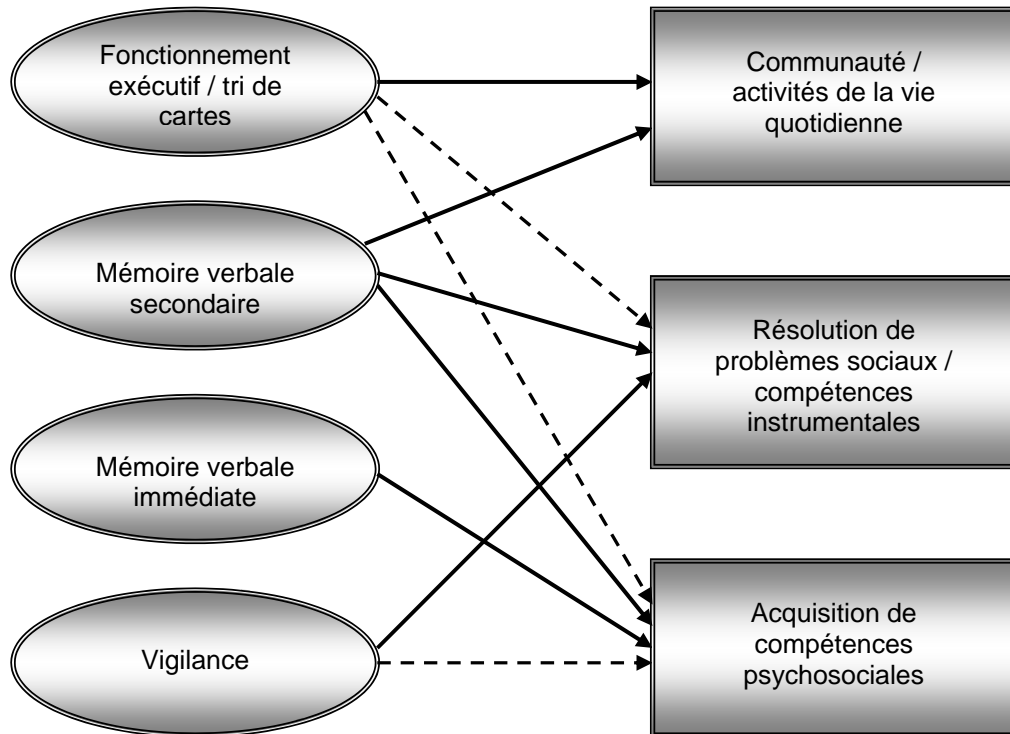


Figure 5 : prédiction des difficultés fonctionnelles relativement aux déficits à des variables neurocognitives dans la schizophrénie, d'après Green (2000).

2.6 Troubles cognitifs et symptomatologie de la schizophrénie

Globalement, la grande majorité des recherches a montré qu'il n'y a pas ou peu de corrélations entre les symptômes positifs et les résultats à des tests cognitifs, tandis que les symptômes négatifs sont davantage corrélés aux déficits cognitifs des patients.

En résumé, les fonctions cognitives sont perturbées dans leur ensemble. Certaines fonctions (mémoire, attention, fonctions exécutives) sont davantage perturbées que d'autres. Les fonctions perturbées ne le sont pas de manière homogène (exemple de la mémoire implicite, peu ou pas altérée). Les troubles de la mémoire et de l'attention sont étroitement corrélés aux difficultés d'adaptation et de réinsertion sociale (Green, 1996 ; 2000). En revanche, les difficultés dans la vie quotidienne ne sont pas corrélées avec les symptômes positifs, et ne le sont que faiblement

avec les symptômes négatifs. Enfin, les troubles cognitifs ne sont pas la simple conséquence des traitements psychotropes, ils ont été décrits avant l'ère des psychotropes et ont été retrouvés chez des patients sans traitement, ainsi que chez les apparentés sains des patients. Ils ne sont pas non plus la conséquence des hospitalisations répétées ou de longue durée, du manque de motivation des patients, des autres symptômes de la maladie (la sévérité des symptômes positifs n'est pas corrélée avec celle des troubles cognitifs et ces derniers perdurent même lorsque les symptômes positifs sont bien contrôlés par les traitements).

De manière intéressante, Mahurin *et al.* (1998) mettent également en évidence des déficits à toutes leurs mesures du fonctionnement exécutif mais précisent que ces déficits ne sont pas uniformes selon les sous-types de symptômes. Ainsi, les patients dont le profil symptomatique dominant est de type « repli/ralentissement » sont les plus perturbés, ce dans tous les domaines cognitifs mesurés.

3. LES MODIFICATIONS VOLUMETRIQUES CEREBRALES LIEES A LA SCHIZOPHRENIE

Bien que l'étiologie de la schizophrénie reste incertaine, dès le début du 20^{ème} siècle, Kraepelin (1919) et Bleuler (1911) ont affirmé que la schizophrénie est liée à des anomalies cérébrales. Cette théorie a été reformulée dans les années 1970 grâce à l'essor des techniques d'imagerie cérébrale.

Plusieurs méta-analyses et revues de la littérature sur les anomalies cérébrales dans la schizophrénie ont été conduites. Les résultats font état d'un élargissement des ventricules, d'une diminution du volume cérébral global, d'une asymétrie inversée au niveau du gyrus temporal supérieur et d'une réduction volumétrique des lobes temporaux médians (Konick *et al.*, 2001 ;

Chance *et al.*, 2002 ; Shapleske *et al.*, 1999 ; Wright *et al.*, 2000 ; Zakzanis *et al.*, 2000 ; Shenton *et al.*, 2001 ; Sommer *et al.*, 2001). L'une d'elles (Wright *et al.*, 2000) a porté sur 58 études estimant les volumes cérébraux de 1588 patients schizophrènes. Ils ont trouvé une diminution du volume cérébral de 2% chez les patients comparativement à des sujets contrôles. Sommer *et al.* (2001) ont utilisé des critères d'inclusion plus stricts et montrent une asymétrie du planum temporal gauche (gyrus temporal supérieur) et une scissure sylvienne moins prononcée chez les patients que chez les témoins. D'autres se sont interrogés sur la présence d'anomalies morphométriques plus localisées. Par exemple, Zakzanis *et al.* (2000) ont évalué la puissance et la consistance des recherches publiées entre 1980 et 2000 sur les anomalies reportées au niveau des lobes temporaux. Le constat est à l'hétérogénéité des résultats : certaines études concluent à des différences structurelles et fonctionnelles alors que d'autres les écartent. Les structures diencephaliques et temporales médianes ont fait l'objet d'une attention particulière. Il y a un déficit relatif en SG mais la taille de l'effet associé est modérée (Nelson *et al.*, 1998 ; Shapleke *et al.*, 1999 ; Konick *et al.*, 2001 ; Chance *et al.*, 2002).

La figure 6 présente des coupes coronales de 1.5-mm d'un sujet contrôle (gauche) et d'un patient schizophrène (droite). Notons l'augmentation de LCR (en noir) au niveau de la fissure sylvienne droite sur l'image du patient, ainsi qu'au niveau de la corne temporale gauche, qui entoure l'amygdale (flèche blanche), et la réduction tissulaire au niveau du gyrus temporal supérieur droit. Les ventricules latéraux sont également élargis sur l'image du patient comme nous pouvons le voir au niveau du LCR au centre de l'image (noir).

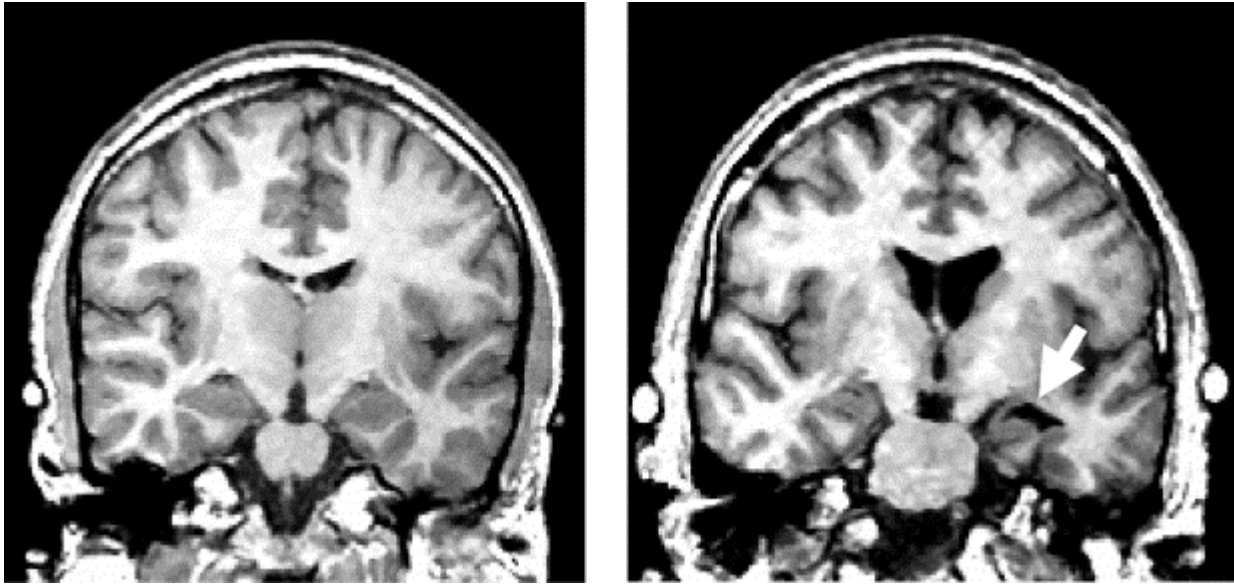


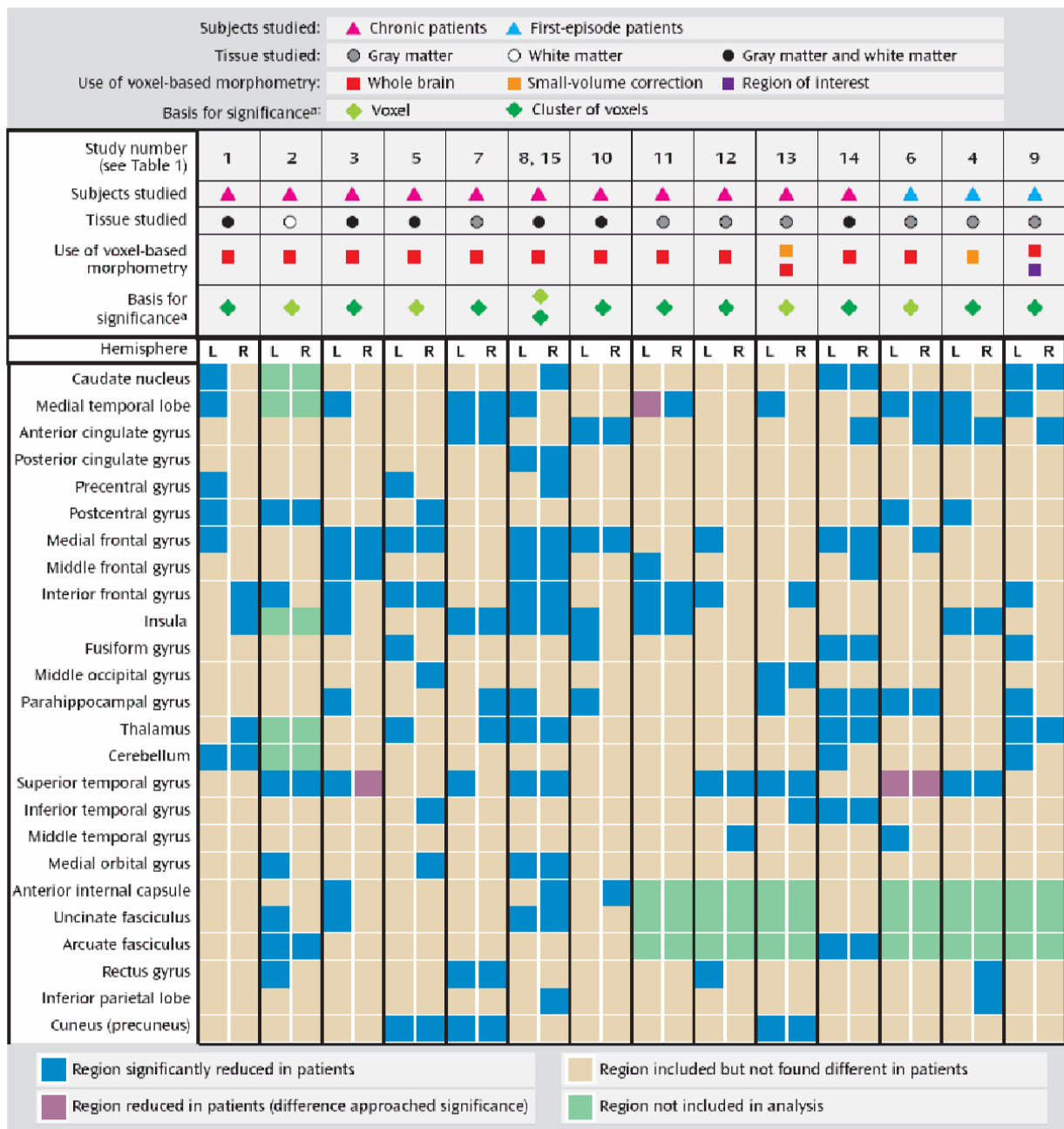
Figure 6 : coupes IRM de lobes temporaux médians d'un patient schizophrène et d'un sujet contrôlé, d'après *Shenton et al. (2001)*.

Sur cette figure, les images sont présentées en convention radiologique (Gauche = Droite).

L'ensemble des études rendant compte d'anomalies cérébrales dans la schizophrénie ont inclus une variété de groupes de patients dont les caractéristiques diffèrent en terme d'âge de début des troubles, de type et de durée de traitements médicamenteux, de symptomatologie, de présence ou non de comorbidité et de sévérité de la maladie. Au regard de la technique utilisée, les études ont majoritairement utilisé des analyses de régions d'intérêt. Ce type d'analyses est dépendante du choix de régions d'intérêt à priori, il est donc possible de négliger des résultats dans des zones du cerveau moins attendues et hors des prévisions.

Honea *et al.* (2005) ont effectué une revue de la littérature – 15 études portant sur 14 cohortes de patients schizophrènes comparées à des sujets sains – utilisant la VBM pour étudier les anomalies morphométriques chez les patients. Cette méthode permet une estimation voxel par voxel de la probabilité de présence de SG ou de SB. Cinquante régions sont identifiées comme déficitaires en volume ou en densité. Parmi ces dernières, deux sont identifiées dans plus de 50% des études : le

gyrus temporal supérieur gauche (57%) et le lobe temporal médian (69%). La figure 7 reprend les résultats des différentes études revues. Nous constatons, que ce travail est le premier à distinguer les patients chroniques de ceux dont l'épisode est le premier.



^a The following values were used to determine statistical significance: for studies 1 and 7, $p < 0.005$; for study 2, $t > 5.29$; for studies 3, 12, and 9, $p < 0.001$; for studies 5, 13, 14, 6, and 4, $p < 0.05$; for studies 8 and 15, $t > 5.00$; and for studies 10 and 11, $p < 0.01$.

Figure 7 : vue d'ensemble des résultats de réduction de SG et SB chez des patients schizophrènes dans les études en VBM publiées jusqu'en mai 2004, d'après Honea et al. (2005).

Ces anomalies morphométriques peuvent-elles être reliées aux difficultés cognitives et aux symptômes des patients ? Antonova et ses collaborateurs ont publié en 2004 une revue posant la question des liens entre structures cérébrales et neurocognition. Le volume total du cerveau tend à avoir une relation non spécifique avec la cognition, avec des cerveaux plus gros associés à de meilleures performances. Le lobe frontal a une participation plus élevée dans le traitement cognitif et le contrôle comportemental. Le volume du cortex préfrontal dorsal, en particulier sa matière grise, est positivement et significativement corrélé à un éventail de processus cognitifs (l'abstraction, l'attention, la mémoire verbale, la vitesse psychomotrice) à la fois chez les patients et les contrôles.

Un certain nombre d'associations semble être spécifique à la schizophrénie. Une plus grande flexibilité cognitive chez les patients est associée à une densité de SG globalement plus importante, à une densité de SB supérieure dans le cortex préfrontal (Nestor et al., 2002 ; Sanfilipo et al., 2002), ainsi qu'à un ratio cerveau-ventricule plus petit au niveau du troisième ventricule (Bornstein *et al.*, 1992). Ces associations impliquent indirectement le rôle du circuit fronto-thalamique dans la flexibilité cognitive dans la schizophrénie. D'autres associations spécifiques suggèrent que le dysfonctionnement langagier, ainsi que des processus cognitifs de plus haut niveau, nécessitant des compétences verbales de traitement et de catégorisation des informations, pourraient être associés aux volumes des gyri temporal supérieur et parahippocampique (Sanfilipo *et al.*, 2002).

Les études revues par Antonova *et al.* (2004) laissent à penser que le dysfonctionnement exécutif dans la schizophrénie pourrait être associé aux volumes de plusieurs structures distribuées dans l'ensemble du cerveau. Les tâches exécutives engagent normalement un certain nombre de processus distincts et des capacités : (i) d'identification et de catégorisation des informations

pertinentes pour la tâche, (ii) d'élaboration d'une stratégie ou d'acquisition d'une règle nécessaire à la performance demandée, et (iii) l'inhibition de réponses inadéquates. Les données cumulées dans ces études suggèrent que le premier processus cité pourrait être lié aux volumes des gyri temporal supérieur et parahippocampique en mettant en jeu le système sémantique associé à ces régions (Nestor *et al.*, 1993). Le deuxième pourrait être lié à l'intégrité du striatum (Stratta, Mancini *et al.*, 1997). De récents travaux suggèrent que les processus de mise à jour et d'exécution d'une séquence d'actions peuvent impliquer des interactions entre le cortex préfrontal et les ganglions de la base (Houk et Wise, 1995). Enfin, le troisième processus pourrait être tributaire de l'intégrité de l'hippocampe antérieur et du cortex cingulaire antérieur (Szeszko *et al.*, 2000). Les anomalies de ce circuit fronto-hippocampique pourraient aboutir à un échec de détection d'erreurs (ou d'inhibition) dans la schizophrénie, ce qui conduit à des persévérations. Le choix de la méthodologie employée pour ce considérable travail de revue s'est posé sur l'analyse de régions d'intérêts.

La première étude en VBM (Saldago-Pineda *et al.*, 2004) ayant investigué cette même question des liens entre structures et fonctions cognitives dans la schizophrénie a trouvé une association entre la réduction de concentration en SG dans le thalamus gauche, les gyri angulaire, supramarginal, inférieur frontal et post-central et l'attention soutenue de patients schizophrènes. Antonova *et al.* (2005) ont testé 45 patients et 43 témoins en adressant les relations entre les anomalies cérébrales et les données cliniques. Ils trouvent une réduction du volume cérébral global, de SG et de SB chez les schizophrènes. Ces altérations surviennent davantage dans l'hémisphère gauche et dans des régions associatives. Plus précisément, le volume de SG est réduit significativement au niveau des gyri frontal inférieur (BA 45, 47), lingual (BA 17) et temporal supérieur (BA 38) et augmenté au niveau du putamen. De plus, le volume de SG est augmenté dans le precuneus et le volume de SB réduit au niveau des lobes occipitaux. La

réduction volumétrique observée au niveau du cortex visuel est associée à une forme plus récurrente de la pathologie : le volume de SG dans le gyrus lingual est inversement corrélé au nombre d'épisodes psychotiques. Le volume du gyrus temporal supérieur est plus important dans les formes familiales de la maladie.

En conclusion de ce chapitre, nous constatons que la schizophrénie est une pathologie complexe dont les troubles cognitifs sont centraux. Nous remarquons un chevauchement entre les modifications cognitives et neurobiologiques liées à l'avancée en âge et celles imputables à la schizophrénie. Le chapitre suivant s'intéresse aux interactions entre le vieillissement et la pathologie : comment évoluent les patients schizophrènes avec l'âge?

CHAPITRE 3 :

VIEILLIR EN ÉTANT ATTEINT DE SCHIZOPHRENIE

1. L'ÉVOLUTION SUR LE LONG COURS DU TROUBLE SCHIZOPHRENIQUE

Différentes modalités évolutives du trouble schizophrénique ont été décrites. Le DSM IV-TR isole ainsi la répétition d'épisodes aigus avec ou sans symptômes résiduels entre les moments féconds, une évolution continue avec la persistance de symptômes psychotiques manifestes, ou encore l'existence d'une rémission symptomatique. Qu'en est-il lorsque cette évolution est évaluée sur le très long cours ?

La possibilité de rémission est sûrement sous-estimée dans la majorité des études. D'abord parce que les sujets remis de leur trouble ne fréquentent plus les services psychiatriques et échappent à l'attention des cliniciens. Quelques études ont pu évaluer prospectivement, sur des temps s'étendant sur plusieurs dizaines d'années, l'évolution de cohortes relativement intactes de patients. De telles études sont difficiles à mener d'un point de vue pratique et restent peu nombreuses. Elles sont pourtant d'un grand intérêt. Une de ces études longitudinales a été menée dans l'état du Vermont aux Etats-Unis, sur une période de plus de 30 ans (avec des temps allant jusqu'à 62 ans après l'hospitalisation index), sur une cohorte de 269 patients – 213 d'entre eux étaient diagnostiqués schizophrènes – qui avaient été impliqués dans les années 50 dans un programme hospitalier de désinstitutionalisation et de réhabilitation. Ces patients faisaient partie des patients hospitalisés les plus sévèrement malades et leurs troubles s'étaient montrés résistants aux traitements habituels (un traitement par phénothiazine poursuivi pendant plus de 2 ans n'avait

pas permis d'amélioration suffisante pour qu'ils puissent quitter l'hôpital). Ils étaient décrits au moment de leur inclusion comme étant d'âge moyen, de niveau d'éducation et social faibles, encore appauvris par des hospitalisations longues et répétées ; ils ressemblaient à des patients que l'on considérerait aujourd'hui comme souffrant de schizophrénie (pour une description clinique, voir Harding *et al.*, 1987a, pp 719). La durée d'évolution de leur trouble était en moyenne de 16 ans, avec un handicap sévère évoluant en moyenne depuis 10 ans. Ils étaient hospitalisés de façon continue depuis 6 ans en moyenne. Une première évaluation de cette cohorte a été faite 10 ans plus tard afin d'évaluer les effets du programme de réhabilitation intensif et prolongé, hospitalier puis extrahospitalier. Les résultats étaient mitigés : deux tiers des patients se maintenaient en dehors de l'hôpital (30 % n'avaient jamais été réhospitalisés et 40 % avaient dû l'être à une ou plusieurs reprises), mais ceci au prix d'un lourd investissement médical et social. Beaucoup de patients nécessitaient encore un important soutien institutionnel, et la majorité d'entre eux vivaient isolés. Une conclusion des auteurs était que : *« implicite à nos résultats est le fait que tout programme visant à réhabiliter les patients chroniques doit être conçu pour se dérouler sur le long terme, puisque tout suggère que notre engagement auprès des patients chroniques n'a pas de fin prévisible et, qu'à moins qu'une attention constante leur soit donnée, le résultat pourrait simplement être que ces patients vivent en dehors de l'hôpital, même avec un haut niveau d'inadaptation et un faible niveau d'emploi »*. Harding *et al.* (1987 a et b) ont pu réévaluer de façon systématique et structurée cette même cohorte (97 % ont pu être localisés) plus d'une vingtaine d'années plus tard, soit plus de 30 ans après l'inclusion des sujets. Le tableau dressé était alors étonnant et encourageant pour ces patients, âgés en moyenne de 61 ans, pour lesquels on aurait pu attendre une évolution particulièrement péjorative. Entre la moitié et les deux tiers de ces patients pouvaient être considérés comme très améliorés ou en rémission (voir Tableau 2).

| DOMAINE | N | % |
|--|-----|----|
| N'a pas été hospitalisé durant l'année écoulée | 140 | 83 |
| Rencontre des amis chaque semaine ou 2 | 111 | 66 |
| A 1 ou plusieurs amis proches | 128 | 76 |
| A été employé durant l'année écoulée | 79 | 47 |
| A peu ou pas de symptômes | 121 | 72 |
| Est capable de s'occuper seul de lui-même | 133 | 79 |
| Mène une vie moyennement à bien remplie | 128 | 76 |
| Démontre peu ou pas d'altération globalement * | 92 | 55 |

Tableau 2 : résultats à l'échelle des niveaux de fonctionnement de Strauss et Carpenter (1977) pour les 168 sujets vivants et interviewés de l'étude du Vermont, d'après Harding *et al.* (1987a).

* Le sujet doit être asymptotique, vivre indépendamment, avoir des relations proches, être employé ou productif, être capable de s'occuper de lui-même et vivre une vie bien remplie.

Ces résultats viennent donc remettre en cause la notion classique d'une évolution généralement mauvaise et déficitaire du trouble schizophrénique et soulignent la possibilité d'une rémission, chez un grand nombre de patients, même après plusieurs années de troubles sévères et d'hospitalisation. Plusieurs remarques peuvent être faites à propos de ces résultats. D'abord celle des critères du diagnostic initial qui reposaient sur le DSM I. Harding *et al.* (1987b) ont donc rétrospectivement établi un diagnostic sur la base des critères du DSM III (ce qui était permis par une bonne qualité des dossiers cliniques initiaux). Cent dix-huit sujets répondaient à ces critères cliniques plus resserrés de schizophrénie et 82 d'entre eux (41 hommes ; 41 femmes) ont pu être interviewés. Les résultats obtenus chez ces sujets étaient très superposables à ceux obtenus sur l'ensemble de la cohorte. Soixante-huit pour cent de ces patients ne présentaient plus de symptômes schizophréniques, ni positifs ni négatifs, et 45 % ne présentaient plus aucun

symptôme psychiatrique. Quatre-vingt-quatre pour cent recevaient des prescriptions de psychotropes mais 50 % d'entre eux ne les prenaient pas. Vingt-quatre pour cent des sujets de la cohorte étaient décédés. Harding *et al.* (1987a,b) ont interviewé l'entourage et les médecins en charge des patients disparus : ils ressemblaient dans leur évolution aux sujets vivants, avec une même proportion de rémission, d'amélioration et de non-amélioration. Il ne s'agissait donc pas des patients présentant l'évolution la moins favorable, ce qui aurait pu artificiellement "enjoliver" le pronostic général. Une autre critique concernait le manque de généralisabilité des résultats. Il s'agissait en effet d'un milieu rural pouvant être considéré comme favorable à une bonne évolution. D'autres études longitudinales sur le très long cours, menées sur des populations plus urbaines, et dans d'autres régions du monde, viennent cependant corroborer les résultats positifs de l'étude du Vermont (pour une revue, voir Harding, 2003). Les patients du Vermont avaient bénéficié d'un lourd programme de réhabilitation avant et après leur sortie de l'hôpital. L'évolution de la cohorte du Vermont a été comparée à celle d'une cohorte très semblable de l'état voisin du Maine dont les patients n'avaient pas bénéficié d'un programme de réhabilitation. Les résultats étaient effectivement meilleurs dans la cohorte du Vermont, mais les patients du Maine continuaient quand même à s'améliorer avec le temps (DeSisto *et al.*, 1995).

Enfin, Harvey (2005, pp 47) souligne que d'autres études utilisant des méthodologies différentes montrent des résultats moins favorables. En même temps, les autres études longitudinales prospectives menées au très long cours sur des cohortes de patients schizophrènes confirment l'existence d'une évolution satisfaisante, ou très satisfaisante pour un grand nombre d'entre eux (Harding, 2003). Mais elles soulignent aussi, comme l'étude du Vermont, l'existence d'une hétérogénéité importante du parcours évolutif d'un patient à l'autre.

Certains patients âgés continuent en effet à présenter une évolution caractérisée par la récurrence épisodique de symptômes psychotiques marqués avec, durant les périodes intercritiques, une rémission partielle et un faible degré de handicap dans la vie quotidienne, leur permettant de vivre indépendamment (Harvey *et al.*, 1998).

D'autres restent handicapés dans leur vie quotidienne et doivent recourir de façon soutenue aux aides extérieures pour pouvoir vivre à l'extérieur de l'hôpital. Jeste, Twamley *et al.* (2003), dans une étude transversale, ont exploré 290 patients âgés de 45 à 85 ans. Dans ce groupe de patients ambulatoires, la symptomatologie clinique, la qualité de vie et le handicap n'évoluaient pas de façon plus péjorative que dans un groupe contrôle de sujets sains. Cependant, bien que les patients dans cette étude présentaient en moyenne peu de symptômes cliniques, il persistait chez eux un niveau élevé de difficultés cognitives et de handicap. Ce dernier ne semble pas seulement lié à l'existence d'un trouble mental chronique : Bartels *et al.* (1997) ont trouvé que des patients schizophrènes vivant hors de l'hôpital tout en bénéficiant de soins ambulatoires étaient plus altérés sur le plan cognitif et de l'adaptation à la vie quotidienne que des patients souffrant de troubles affectifs comparables quant à l'âge et à la durée de leur trouble.

Enfin, chez certains, et particulièrement chez des patients vivant depuis de très nombreuses années en institution psychiatrique, persiste un niveau de handicap très sévère (par exemple : Davidson *et al.*, 1995). Ces patients présentent en général un niveau de symptômes positifs équivalent à des patients chroniques plus jeunes. Leur symptomatologie négative et leurs troubles cognitifs sont par contre plus sévères. Il pourrait donc s'agir d'un sous-groupe particulier de patients schizophrènes, qui reste à caractériser. Il pose la question, chez un certain nombre de sujets schizophrènes, de la poursuite du processus pathologique au cours de l'existence, au-delà

de la période précoce et de l'émergence clinique du trouble, mais aussi celle des effets délétères d'un environnement appauvri sur le plan social et relationnel.

Au total, différentes modalités évolutives semblent se poursuivre chez le patient âgé, comme chez le patient jeune. Ces évolutions vont du plus favorable au plus défavorable. Contrairement à l'idée classique d'un pronostic définitivement péjoratif et déficitaire de la schizophrénie, les études longitudinales menées sur le très long cours montrent de façon assez concordante que de nombreux patients s'améliorent très significativement et peuvent vivre indépendamment sans plus avoir à recourir aux aides médicales. Ils travaillent, ont des amis, et vivent une vie bien remplie. Cette évolution positive survient même chez des patients ayant connu pendant plusieurs années des troubles cliniques sévères justifiant de longues périodes d'hospitalisation. D'autres patients conservent par contre une symptomatologie clinique marquée et un handicap sévère au quotidien, nécessitant un soutien médical et social important, voire permanent. On ne connaît cependant pas la fréquence de ces différents modes évolutifs, et les facteurs prédictifs nous échappent encore largement. Harding (2003) remarque à ce propos que l'impact des facteurs prédictifs classiques d'une évolution favorable semble s'atténuer, voire disparaître si l'on considère de longues périodes de temps, à l'exception de certains symptômes négatifs. Il en est ainsi par exemple du sexe : dans l'étude du Vermont, les femmes ménopausées perdaient leur avantage antérieur sur les hommes. Une hypothèse est celle de la perte de la protection oestrogénique.

2. L'EVOLUTION DES SYMPTOMES CLINIQUES LORS DU VIEILLISSEMENT

La structure dimensionnelle de la symptomatologie clinique de la schizophrénie semble assez stable lors du vieillissement. Sauer *et al.* (1999) ont par exemple étudié la structure factorielle de la symptomatologie clinique, explorée par les échelles d'évaluation des symptômes négatifs et positifs (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS et Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SAPS) dans un groupe de 131 patients schizophrènes âgés (68 ± 9 ans) vivant en institution. Utilisant des analyses factorielles à la fois exploratoires et confirmatoires, ils ont distingué les trois grandes dimensions cliniques – positive, négative et de désorganisation – habituellement décrites chez le patient plus jeune. Ils ont montré qu'il existait, à l'instar de chez le sujet jeune, une corrélation négative entre la sévérité des symptomatologies négative et de désorganisation et les performances cognitives, en l'absence de tels liens avec la symptomatologie positive. Dans leur étude, la sévérité de la symptomatologie négative était aussi associée à l'importance des signes neurologiques mineurs et des symptômes extrapyramidaux, ce qui a aussi été montré chez le sujet jeune. Il ne semble donc pas exister de profonde modification, liée au vieillissement, de la structure factorielle de la symptomatologie clinique, ni des liens qu'entretiennent ces symptômes avec d'autres caractéristiques du trouble schizophrénique. Enfin, au cours du temps, chez le sujet âgé comme chez le sujet jeune, est observée une plus grande variabilité des symptômes positifs que des symptômes négatifs.

Nous nous intéresserons donc séparément à l'évolution de ces 3 dimensions, positive, négative et de désorganisation lors du vieillissement. Les données disponibles sont issues d'études transversales, ou d'études longitudinales menées sur des temps relativement court. Malgré leurs limites, ces études permettent d'évaluer la prévalence et la sévérité des symptômes cliniques.

2.1 Evolution de la symptomatologie positive, négative et de désorganisation

Dans une grande étude transversale, menée chez 358 patients schizophrènes, âgés de 25 à 95 ans, tous hospitalisés au long cours et traités avec des antipsychotiques classiques, Davidson *et al.* (1995) observent une diminution linéaire de la sévérité des symptômes positifs (PANSS) avec l'âge. Cependant, même les sujets les plus âgés (plus de 75 ans) conservent des symptômes positifs marqués, qui ne diffèrent pas de façon importante de ceux observés chez les sujets plus jeunes. Harvey *et al.* (1998) ont recruté des sujets d'âge-moyen (53 ans en moyenne), tous hospitalisés. Il s'agissait soit de patients vivant habituellement à l'extérieur de l'institution qui étaient hospitalisés lors d'un épisode aigu, soit de patients qui étaient hospitalisés de façon chronique depuis de longues années. Dans leur étude, les deux groupes ne différaient pas quant à la sévérité de leur symptomatologie positive. Il semble donc que la symptomatologie positive persiste chez les sujets schizophrènes âgés, en tout cas chez ceux qui sont hospitalisés au long cours ou qui nécessitent une hospitalisation bien que vivant hors de l'institution. Il existe cependant dans ces études un biais d'échantillonnage lié à l'hospitalisation, la grande majorité des patients vivant habituellement hors de l'institution hospitalière. Jeste, Twamley *et al.* (2003) ont donc exploré 290 patients schizophrènes ambulatoires, âgés de 40 à 85 ans, n'ayant pas connu d'épisode aigu récent. Ces auteurs ont effectivement montré une tendance à une corrélation inverse entre l'âge et la sévérité de la symptomatologie positive (le score moyen à l'échelle SAPS était de 5). Les quelques études longitudinales n'ont pas montré, chez des patients âgés hospitalisés suivis sur une période moyenne d'un an (Putnam *et al.*, 1996) ou de 6 ans (Harvey *et al.*, 2003) ou chez des patients ambulatoires suivis pendant 6 ans (Heaton *et al.*, 2001), d'évolution significative de la symptomatologie positive. Il ne semble donc pas exister de

diminution franche de la symptomatologie positive chez des patients âgés de 40 à 90 ans sur des périodes de suivi allant de 1 à 6 ans. Même si les symptômes positifs fluctuent au cours du temps chez le patient âgé (qu'il vive en institution ou non), comme cela est observé chez le patient jeune, la symptomatologie positive reste bien présente, au moins chez un certain nombre de patients âgés, institutionnalisés ou ambulatoires.

En ce qui concerne la symptomatologie négative, une aggravation linéaire de sa sévérité est observée lors du vieillissement dans l'étude de Davidson *et al.* (1995). Cependant la symptomatologie positive et la symptomatologie négative n'étaient pas corrélées. Jeste, Twamley *et al.* (2003) ont au contraire trouvé une corrélation plutôt inverse entre l'âge et la symptomatologie négative. Chez ces patients ambulatoires, les symptômes positifs et négatifs diminuaient en sévérité en fonction de l'âge. Dans l'étude de Harvey *et al.* (1998), les sujets ayant une longue histoire d'institutionnalisation présentaient une plus grande sévérité de la symptomatologie négative que les patients du même âge qui avaient surtout résidé dans la communauté. L'importance de la symptomatologie négative n'apparaît donc pas comme une simple conséquence du vieillissement. Ceci semble être confirmé par les études longitudinales qui ne mettent pas en évidence d'aggravation rapide de la symptomatologie négative, même dans des conditions à priori défavorables (patients hospitalisés de façon chronique). Si Putnam *et al.* (1996) notent une aggravation modérée des symptômes négatifs sur une période de 1 an, Heaton *et al.* (2001) ne relèvent pas de changement notable lors d'un suivi de 2,5 à 6 ans, et Harvey *et al.* (2003) n'observent une aggravation des symptômes négatifs sur 6 ans que chez les sujets ayant, au départ, un faible niveau de symptômes négatifs. Chez les sujets âgés, comme chez les sujets jeunes, la symptomatologie négative apparaît assez stable au cours du temps, plus stable en tout cas que la symptomatologie positive, et ceci sur des suivis de 1 à 6 ans, chez des sujets

hospitalisés comme ambulatoires, et chez des sujets ayant une sévérité variable de leurs symptômes positifs. Une question intéressante est de savoir si un changement des conditions de vie est susceptible de retentir favorablement sur la symptomatologie négative. Leff *et al.* (1994) ont effectivement montré une discrète amélioration de la symptomatologie négative chez des patients hospitalisés au long cours qui retournaient vivre au sein de la communauté.

La désorganisation est une dimension qui apparaît assez stable chez le sujet jeune au cours d'un épisode aigu. Dans une étude transversale, menée chez des patients âgés de 19 à 96 ans, Harvey *et al.* (1997) ont montré, chez les sujets âgés, une aggravation de l'alogie (troubles négatifs de la pensée) et une diminution de la prévalence et de la sévérité de la désorganisation du langage (troubles positifs de la pensée), non explicable par une simple diminution de l'expression. Dans leur étude, la pauvreté du langage était associée, chez le sujet âgé, à un faible niveau cognitif (évalué par le Mini Mental State Examination – MMSE, Folstein *et al.*, 1975) et pourrait être rencontrée dans un sous-groupe de patients présentant une altération des fonctions intellectuelles avec l'âge et un devenir particulièrement péjoratif.

Une étude longitudinale a été menée, durant une période de 2,5 ans en moyenne, par la même équipe (Bowie *et al.*, 2005) chez 220 patients, âgés de 49 à 97 ans (75 ans en moyenne), vivant pour la majorité d'entre eux en institution (hôpital ou long séjour). L'appauvrissement du langage était corrélé avec la baisse des capacités intellectuelles (MMSE) et avec l'âge au début de l'étude (il était plus marqué chez les sujets plus âgés), mais il n'existait pas de corrélation avec le niveau d'éducation, le type de traitement (aucun versus antipsychotique typique versus antipsychotique atypique) ou avec l'âge lors de la première hospitalisation. Une amélioration de la désorganisation était observée chez les patients ayant une production langagière correcte (sévérité de l'alogie < 3) mais ne l'était plus lorsque l'alogie était utilisée comme covariable. Les troubles

de la pensée et de la communication ne disparaissent donc pas lors du vieillissement, mais semblent évoluer de la désorganisation (qui reste assez stable) vers l'appauvrissement (qui augmente). De façon intéressante, les auteurs soulignent que l'aggravation de l'alogie lors du vieillissement est dès lors susceptible de masquer l'importance de la désorganisation de la pensée. Il pourrait en être de même pour la capacité des sujets à rapporter leurs hallucinations et leurs productions délirantes. Cela serait à l'origine d'une diminution, apparente seulement, de la sévérité de la symptomatologie positive dans les études menées chez le sujet âgé.

En résumé, il n'y a pas de modification de la structure factorielle de la symptomatologie liée à l'âge. La variabilité des symptômes positifs est plus grande que la variabilité des symptômes négatifs chez le sujet âgé comme chez le sujet jeune. Les liens qu'entretiennent ces symptômes avec d'autres caractéristiques du trouble ne changent pas avec l'âge. Pour exemple, les symptômes négatifs sont plus corrélés (positivement) aux difficultés cognitives et au devenir fonctionnel des patients que les symptômes positifs.

2.2 Evolution d'autres symptômes cliniques : dépression, agressivité, suicide

La prévalence de la dépression est élevée dans la schizophrénie. Les études réalisées chez le sujet âgé indiquent que la dépression y est également fréquente et a des caractéristiques identiques à celle rencontrée chez les patients plus jeunes (Zisook *et al.*, 1999). Le facteur prédictif de dépression le plus important semble être la sévérité de la symptomatologie psychotique, et pas les effets secondaires des traitements ou le niveau d'institutionnalisation (alors qu'ils sont associés à l'évaluation de la qualité de vie). Quant au risque suicidaire il est possible que, du fait du décès

précoce par suicide des sujets prédisposés, il soit diminué chez le sujet vieillissant, mais cela reste à évaluer.

L'agressivité est une cause fréquente d'admission à l'hôpital chez le patient schizophrène jeune et chez le sujet atteint de démence d'Alzheimer. Bien que peu de données soient disponibles chez le sujet schizophrène âgé, il est probable qu'il en soit de même. Il a par contre été montré que c'était un facteur important de maintien du sujet en milieu institutionnel : dans une étude menée en Angleterre, l'existence de troubles du comportement agressifs imprévisibles était la raison majeure de la difficulté à faire sortir les patients de l'hôpital (Trieman et Leff, 1996).

La mortalité et la morbidité sont accrues chez les patients schizophrènes : le risque de mort violente (par suicide, homicide ou accident) et le risque de survenue de pathologies somatiques (diabète, troubles cardiovasculaires, troubles liés au tabagisme et au surpoids) sont augmentés. Il existe cependant des difficultés de comparaison avec les données nord-américaines du fait, entre autre, des différences d'accessibilité aux soins, particulièrement pour les sujets les plus démunis. Dans une étude de Druss *et al.* (2001), l'excès de 30 % de mortalité sur 1 an des patients schizophrènes disparaissait quand les indicateurs de qualité de soins étaient pris en compte. La prise en charge des pathologies somatiques et des facteurs de risque médicaux pourrait donc être un moyen efficace de diminuer la morbi-mortalité des patients. Dans une étude menée chez 100 patients âgés décédés, qui étaient institutionnalisés de façon chronique, les auteurs ont trouvé un âge moyen de décès de 76,5 ans (Harvey, 2005). Ce chiffre ne diffère pas de l'espérance de vie d'un individu né en 2003 aux USA, alors même qu'il s'agissait de sujets issus de classes économiques faibles et peu éduqués. Plusieurs raisons peuvent être avancées pour expliquer ce résultat et limiter sa généralisabilité à l'ensemble des patients : il existait vraisemblablement un biais de sélection lié à un faible risque de suicide et de complications liées au tabagisme (les

sujets particulièrement vulnérables à ces risques étant déjà décédés), et la qualité des soins délivrés aurait été supérieure à ceux dont bénéficient généralement les sujets schizophrènes.

3. L'ÉVOLUTION DES TROUBLES COGNITIFS

Malgré l'abondance des recherches menées ces dernières années, le débat concernant l'évolution des déficits cognitifs et de leur retentissement psychosocial reste ouvert. Cette controverse remonte déjà aux premières descriptions du trouble. Alors que Kraepelin (1919) avait proposé le terme de démence précoce pour souligner, chez ces patients, l'existence d'une entrée précoce dans la maladie suivie par une longue période de déclin sur les plans clinique, cognitif et social, Eugen Bleuler (1911) considérait que la schizophrénie n'était pas nécessairement marquée par une évolution déficitaire. Ce dernier rapporta, dans une revue de 515 cas de l'hôpital du Burgölzli à Zurich, qu'après le premier épisode, la majorité des patients étaient peu détériorés au vu de leur capacité à vivre dans la communauté et à travailler.

Ces positions initiales reflètent deux conceptions différentes de la schizophrénie : neuropathie dégénérative versus encéphalopathie statique. En accord avec la première conception, certains ont montré une baisse des performances cognitives, notamment dans des mesures du fonctionnement cognitif global et dans des tâches impliquant les processus d'abstraction (Harvey *et al.*, 1999; Fucetola *et al.*, 2000). La conception alternative suggère que la schizophrénie est associée à des déficits cognitifs qui s'expriment dès, voire avant, la déclaration clinique de la maladie, puis restent stables au cours du temps. En accord, de nombreux auteurs ont montré une constance des performances cognitives, dans des tests de fonctionnement global (Eyler-Zorrilla *et al.*, 2000) et dans des batteries neuropsychologiques plus complètes (Heaton *et al.*, 2001 ; Hyde *et al.*, 1994).

Les troubles cognitifs présents lors du premier épisode de la maladie sont similaires, quantitativement et qualitativement, à ceux rencontrés chez les patients en phase d'état.

Les implications de ce débat ne sont pas que théoriques ; elles visent aussi le développement et l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques, pharmacologiques et cognitives. Si la schizophrénie est caractérisée par une dégradation cognitive progressive, une stabilisation de ces déficits pourra être ambitionnée. Si l'état cognitif reste stable dans le temps, le résultat minimum pour conclure à l'efficacité d'une intervention thérapeutique sera l'observation d'une amélioration significative des performances.

Nous envisagerons là encore de façon séparée les données issues des études transversales et longitudinales, en essayant de répondre à différentes questions : l'évolution des performances cognitives dans la schizophrénie est-elle parallèle à celle observée lors du vieillissement normal ou existe-t-il un vieillissement pathologique dans la schizophrénie ? S'il existe un vieillissement pathologique, est-il quantitatif (le déficit cognitif initial s'aggrave globalement de manière disproportionnée chez les patients schizophrènes âgés) ou qualitatif (le profil de performance des patients âgés est qualitativement différent de celui des sujets jeunes) ?

3.1 Les études transversales

Elles ont été récemment revues par Harvey (2005). Ces études portent au total sur un grand nombre de patients, mais les évaluations des fonctions cognitives sont le plus souvent rudimentaires et la plupart d'entre elles sont issues de la même équipe. Dans l'étude de Davidson *et al.* (1995) menée chez 358 patients âgés de 25 à 95 ans et vivant depuis de nombreuses années

en institution, il existait une diminution moyenne allant de 1,2 à 4,6 points par décade de score au MMSE, soit une altération relativement lente ne correspondant pas à celle qui peut être observée lors d'un processus neurodégénératif, comme celui de la maladie d'Alzheimer (voir aussi Davidson *et al.* (1996) qui trouvent une progression de 10 % par an de la détérioration cognitive chez les patients Alzheimer, alors qu'elle ne progressait que de 1 % par an chez les patients schizophrènes ayant les troubles fonctionnels les plus marqués). D'un autre côté, l'altération cognitive en fonction de l'âge était plus marquée que celle qui est observée lors du vieillissement normal. De plus, l'altération des capacités cognitives était globalement sévère : le score au MMSE était de 16,3 chez les patients âgés de 65 à 75 ans, et de 9,6 chez les patients de plus de 85 ans. Plus de la moitié des patients âgés dans cette étude remplissaient les critères DSM III-R de démence. Enfin, le déficit cognitif était inversement corrélé au nombre d'années de scolarisation. D'autres études, menées chez des patients vivant en institution (Putnam et Harvey, 1999) ou chez des patients ambulatoires (Heaton *et al.*, 1994 ; Eyler-Zorrilla *et al.*, 2000), n'ont pas montré d'altération disproportionnée du niveau de performance cognitive en fonction de l'âge. Cependant, dans certaines de ces études, les sujets âgés ayant des scores au MMSE trop faibles étaient écartés et le nombre de sujets âgés de plus de 65 ans était limité, laissant ouverte la question d'une altération neuropsychologique profonde chez certains sujets âgés.

Les déficits cognitifs apparaissent plus sévères chez les patients vivant en institution que chez les patients ambulatoires, même si perdurent chez ces derniers des perturbations significatives (dans l'étude de Eyler-Zorrilla (2000), 70 % des patients schizophrènes ambulatoires présentaient des déficits neuropsychologiques dans un ou plusieurs domaines, susceptibles d'avoir un retentissement sur le plan clinique). Une étude a directement comparé le statut cognitif, fonctionnel et clinique, de patients âgés ambulatoires hospitalisés à l'occasion d'un épisode psychotique aigu à celui de patients hospitalisés au long cours (Harvey *et al.*, 1998). Alors que

les deux groupes présentaient une symptomatologie positive similaire, les patients admis lors d'une rechute mais vivant habituellement indépendamment obtenaient des performances au MMSE bien supérieures – 22 versus 10 – et avaient des scores significativement meilleurs dans une batterie de tests neuropsychologiques (leur score composite était supérieur d'une déviation standard de celui des patients hospitalisés chroniquement). Le niveau d'altération cognitive des patients institutionnalisés est très similaire d'un centre à l'autre et d'un pays à l'autre (Harvey et Friedman, 2003).

D'un point de vue qualitatif, les déficits cognitifs des patients âgés, comme ceux des patients jeunes, touchent principalement la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives (Heaton *et al.*, 1994). Le profil des perturbations au sein des différentes fonctions est aussi comparable : l'apprentissage et le rappel sont par exemple plus altérés que la reconnaissance (Paulsen *et al.*, 1995). Une détérioration disproportionnée des fonctions exécutives (abstraction) a été rapportée par Fucetola *et al.* (2000) mais ces résultats, obtenus chez les patients âgés les moins touchés, ne peuvent être extrapolés à l'ensemble des patients âgés.

Enfin, chez les patients âgés, comme chez les patients jeunes, le déficit cognitif n'est pas lié à un manque de coopération (dans l'étude de Davidson *et al.* (1995), les patients ayant un score de 0 au MMSE avaient par exemple été exclus) et n'est pas une conséquence des traitements antipsychotiques.

3.2 Les études longitudinales

Elles ont été récemment revues par Kurtz (2005). Il retient 10 études, dont certaines ont un recul de 10 ans, portant sur un total de 834 patients, d'âge compris entre 24 et 78 ans. Nous y

soulignons la grande hétérogénéité d'une étude à l'autre des populations étudiées, des phases de la maladie, des tâches cognitives et de la puissance statistique.

Les résultats apparaissent là encore très différents chez les patients schizophrènes ambulatoires et chez les sujets schizophrènes vivant sur le long cours en institution.

Les premiers ne connaissent pas de détérioration cognitive disproportionnée liée à l'âge, que l'on considère le QI, les performances globales, la mémoire, l'attention ou les fonctions exécutives, et leur profil de performances est remarquablement stable au cours de l'évolution. Il est cependant à noter que le nombre de sujets âgés de plus de 65 ans inclus jusqu'à présent reste faible.

Les études ayant exploré l'évolution cognitive de patients vivant en institution ont surtout utilisé le MMSE ou des échelles de démence. Elles ont montré que ces patients, ou au moins un certain nombre d'entre eux, se détérioraient de façon marquée avec l'âge, surtout après 65 ans. Par exemple, dans l'étude de Friedman *et al.* (2001) se déroulant sur une période de suivi de 6 ans, les patients initialement âgés de 75 à 80 ans présentaient une diminution moyenne de 6 points au MMSE (elle était de 12 points dans un groupe contrôle de patients souffrant d'Alzheimer, et de 1 point chez les sujets sains contrôles), alors que les patients âgés de moins de 65 ans ne présentaient pas de risque d'altération cognitive. Dans une autre étude, 30 % des sujets âgés de plus de 65 ans, ayant des scores initiaux au MMSE supérieurs à 17, présentaient un déclin cognitif significatif sur une période de suivi de 2,5 ans (Harvey *et al.*, 1999). Les patients ayant un long passé institutionnel sont donc particulièrement touchés, mais l'institutionnalisation apparaît être la conséquence, davantage que la cause, de la détérioration cognitive des patients âgés. Une étude a bien montré que des patients vivant depuis longtemps en institution et qui partageaient vivre dans des résidences au sein de la communauté présentaient un meilleur devenir cognitif que ceux qui restaient institutionnalisés, mais le choix du lieu de vie n'était évidemment pas randomisé (Trieman et Leff, 1996). Cela pose cependant la question de savoir si certains

lieux ou modes de vie sont plus favorables que d'autres sur le plan de l'évolution cognitive (et sur le plan de l'adaptation à la vie quotidienne) des patients âgés.

Enfin, plusieurs études ont montré que chez le patient schizophrène âgé, comme cela l'a été chez le patient plus jeune, le niveau de performance cognitive prédisait les capacités d'adaptation, d'interactions sociales, à vivre indépendamment, et ce bien plus que la sévérité des symptômes positifs ou négatifs. Cela est vrai pour les patients ambulatoires, comme chez les patients vivant en institution (Kurtz *et al.*, 2001 ; Patterson *et al.*, 2001). Plus étonnant est le fait que les altérations cognitives et fonctionnelles prédiraient la morbidité somatique ultérieure chez les patients schizophrènes âgés, et non l'inverse (Harvey, 2005).

En définitive, il persiste des troubles cognitifs significatifs chez un nombre important de patients, même chez ceux qui vivent indépendamment, et le profil et les conséquences des perturbations sont très semblables à ce qui est observé chez le patient jeune ou d'âge moyen. Ces troubles ne semblent pas s'aggraver de façon disproportionnée par rapport à ce qui peut être observé lors du vieillissement normal, du moins avant l'âge de 65 ans. Au-delà de cet âge, il semble que certains patients, essentiellement parmi ceux ayant vécu en institution pendant de nombreuses années, déclinent de façon rapide et présentent un syndrome démentiel sévère, dont la nature physiopathologique reste à caractériser (Purohit *et al.*, 1998). Harvey et Friedman (2003) estiment qu'il s'agirait d'environ 15 % des patients âgés de plus de 65 ans. Les facteurs associés à la survenue d'une altération cognitive marquée lors du vieillissement restent discutés. Certains semblent assurés, comme l'âge ou une histoire d'institutionnalisation au long cours chez des patients ayant un passé de handicap chronique sévère et/ou de mauvaise adaptation prémorbide. D'autres ne semblent pas intervenir, comme le sexe ou les traitements

antipsychotiques. D'autres encore ont été retrouvés dans certaines études et restent à confirmer, comme l'intensité de la symptomatologie positive (Harvey *et al.* (1999) ; avec l'influence possible du délai de prise en charge thérapeutique initiale) et/ou négative, l'apparition de dyskinésies tardives (Waddington *et al.*, 1996), le faible niveau d'éducation.

3.3 Similarités et différences entre schizophrénie et démence

Nous avons vu qu'un certain nombre d'études suggèrent un accroissement des déficits cognitifs chez les patients schizophrènes âgés. Ces déficits caractérisent-ils une démence ? Peut-on les rapprocher de la démence de type Alzheimer (DTA)? L'encart 3 présente les critères actuels de démence dans le DSM IV-TR.

Encart 3 : critères diagnostiques de démence du DSM IV-TR

i. Symptômes de type A :

Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

- Une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement).*
- Une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes : (a) aphasie (perturbation du langage), (b) apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes), (c) agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes), (d) perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).*

ii. Dysfonctionnement social ou professionnel :

Les déficits cognitifs des critères sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

iii. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.

iv. Diagnostic différentiel :

Les déficits cognitifs ne sont pas dus à d'autres affections du système nerveux central, à des affections générales ou induites par une substance.

Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'une confusion mentale (delirium). La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'Axe I (par exemple : schizophrénie).

Une recherche met en évidence des déficits au MMSE parfois sévères chez des patients schizophrènes âgés, avec comme domaines préservés ceux de la répétition de phrases et de dénomination (Harvey, Lombardi *et al.*, 1995). Dans la discussion de ces résultats, les auteurs mentionnent que le profil de résultats obtenu chez les patients schizophrènes est différent de ce qui serait observé chez des patients Alzheimer. En effet, à score total égal au MMSE, des patients atteints de la maladie d'Alzheimer échoueraient probablement aux items préservés chez les patients schizophrènes âgés et seraient mieux orientés dans le temps et l'espace.

Dans une revue, Harvey (2001) mentionne une étude de proches collaborateurs (Davidson *et al.*, 1996) comparant les performances de patients schizophrènes âgés, de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer et de sujets témoins. Les patients schizophrènes réalisaient des performances plus faibles que les patients Alzheimer dans des tâches de dénomination, d'épreuves mettant en jeu les praxies. L'apprentissage verbal étaient équivalent dans les deux groupes, tandis que les patients Alzheimer étaient plus affectés lors de tâches de rappel différé. De plus, les auteurs évoquent une similarité entre le profil des troubles mnésiques de patients schizophrènes ayant un bon fonctionnement quotidien et les profils rencontrés dans la démence sous-corticale ; tandis que chez des patients ayant un fonctionnement quotidien plus médiocre ce profil s'apparenterait davantage à celui des démences de type cortical.

Les différences sur le plan clinique entre vieillissement dans la schizophrénie et lors d'une maladie d'Alzheimer laissent supposer que les troubles cognitifs observés chez certains patients schizophrènes âgés ne sont pas identiques à ceux d'une maladie d'Alzheimer. Des études se sont penchées sur des données neuropathologiques afin de confirmer ou non ces suppositions. Dwork et ses collaborateurs (1998) ont étudié 66 cerveaux de patients schizophrènes : 68 % d'entre eux avaient des troubles cognitifs majeurs, mais 8 % seulement correspondaient sur le plan physiopathologique au profil observé dans la DTA. La même année, une autre équipe

(Purohit *et al.*, 1998) a réalisé un travail similaire incluant l'analyse de 100 cerveaux de patients schizophrènes. L'évaluation des déficits cognitifs avait par contre été réalisée à l'aide d'une échelle de démence (CDR) tandis que Dwork et ses collaborateurs s'étaient basés sur les notes de service et l'observation « écologique » des patients. Les résultats vont néanmoins dans le même sens : dans cet échantillon, 9 % des patients souffraient d'une maladie d'Alzheimer.

Plus récemment, Religa et ses collaborateurs (2003) ont montré que la quantité de peptide Beta Amyloïde mesurée chez des schizophrènes n'était pas supérieure à celle des sujets témoins.

Dans leur revue, Friedman et ses collaborateurs (1999) évoquent l'existence d'une pathologie neurodégénérative dans la schizophrénie. A l'issue de leur travail, les auteurs concluent d'une part, que les cerveaux des patients n'ont pas de manifestations classiquement associées aux processus dégénératifs (plaques séniles, gliose, dégénérescences neurofibrillaires...) et, d'autre part, que la maladie d'Alzheimer ou d'autres types de démence surviennent dans les mêmes proportions que dans la population générale.

Ainsi, la majeure partie des patients schizophrènes âgés souffrant d'une aggravation de leurs troubles cognitifs ne serait donc pas atteinte d'une maladie d'Alzheimer.

Enfin, De Vries et ses collaborateurs (De Vries *et al.*, 2001) suggèrent que la démence serait une « complication » de la schizophrénie, et qu'elle s'apparenterait à la démence de type fronto-temporal. Ces résultats sont à prendre comme préliminaires étant donné qu'ils ne portent que sur 8 patients schizophrènes dont seulement 4 dépassent l'âge de 50 ans.

En synthèse, nous pouvons retenir que le fonctionnement cognitif des patients schizophrènes âgés a été peu exploré et de manière souvent rudimentaire. De plus, les patients de plus de 65 ans sont sous représentés et certaines études concluent sur le vieillissement des patients avec des moyennes d'âge dépassant à peine les 50 ans.

Les études transversales peuvent comporter des biais d'échantillonnage et des effets de cohorte, mais sont plus nombreuses car moins complexes à mener sur de grands échantillons. La plupart d'entre elles sont néanmoins issues de la même équipe. Les déficits cognitifs des patients âgés touchent principalement la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives. Les profils de perturbations au sein des différentes fonctions sont comparables à ceux observés chez les patients jeunes. Une détérioration disproportionnée des fonctions exécutives (abstraction) est cependant rapportée par Fucetola *et al.* (2000). Mais ces résultats sont obtenus chez les patients âgés les moins touchés et ne peuvent donc pas être extrapolés à l'ensemble des patients âgés.

Dans l'ensemble, les études longitudinales sont peu nombreuses et n'ont souvent qu'un recul trop court. Elles montrent que l'altération cognitive des patients schizophrènes est relativement stable avant 65 ans. Il existe un sous-groupe de patients schizophrènes qui évoluent au-delà de 65 ans vers un état démentiel nécessitant le placement en institution. Ces patients se caractérisent par une altération précoce et marquée des fonctions cognitives, par des symptômes négatifs sévères et par un long passé institutionnel. Ces résultats sont compatibles avec un modèle de détérioration cognitive progressive.

Aussi, quelle que soit la méthodologie adoptée, le mode de vie influence fortement le degré de perturbations cognitives. Les patients au long passé institutionnel et institutionnalisés au moment de l'étude sont nettement plus perturbés que des patients ambulatoires et ayant vécu majoritairement hors de l'institution.

Enfin, le profil de perturbations cognitives, la vitesse de progression de la détérioration cognitive et les données neuropathologiques montrent que l'état démentiel vers lequel évolue certains patients schizophrènes n'est pas de type Alzheimer. Les données disponibles ne permettent cependant pas d'affirmer qu'il s'agit d'un vieillissement pathologique spécifique. Une interaction

entre vieillissement d'une part, anomalies cognitives et lésions préexistantes d'autre part, reste plausible ; des études en imagerie sont indispensables.

4. L'EVOLUTION DES MODIFICATIONS VOLUMETRIQUES CEREBRALES

Comment les différences cérébrales observées chez les patients jeunes évoluent-elles avec l'âge alors que d'autres changements structuraux et fonctionnels viennent s'ajouter ?

Les premières études en imagerie chez des patients schizophrènes ont mesuré le ratio cerveau - ventricules et suggéraient une diminution de tissu cérébral et une augmentation du liquide céphalo-rachidien (Weinberger *et al.*, 1979). Des études similaires ont été menées à la même époque sur des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, avec une même augmentation de ce ratio (De Leon *et al.*, 1980). Il s'agit donc d'une mesure non spécifique, pouvant être influencée par différents processus pathogéniques. Toutefois, la présence d'anomalies cérébrales dès l'entrée dans la schizophrénie pourrait augmenter la possibilité d'une vulnérabilité à d'éventuelles détériorations liées à l'âge.

Dans son ouvrage, Cohen (2003) consacre un chapitre aux changements biologiques associés au vieillissement dans la schizophrénie. Seules quelques lignes sont consacrées aux données en IRM. Celles-ci concluent à de possibles changements de type atrophiques mais font état de peu de données et peu claires.

Keshavan *et al.* (1996) sont probablement parmi les premiers à avoir exploré le vieillissement chez les patients schizophrènes en IRM. Cette étude pilote comparait des patients schizophrènes âgés en moyenne de 62,7 ans, à des patients dépressifs et à des sujets sains appariés. Les participants n'étaient que 19 par groupes et les auteurs n'ont pu faire de différence entre les trois

groupes. Ils mettent en évidence une différence entre les groupes de sujets sains versus psychiatriques à leurs mesures (*i.e.* échelle de Fazekas *et al.* (1987) et les hyperdensités de la SB profonde). Plus précisément, ils trouvent des lésions de la SB profonde au niveau des régions cérébrales postérieures droites chez les patients. La taille des effectifs est probablement la cause du peu de résultats. Nous n'avons malheureusement pas trouvé de suites à leur étude pilote.

Quelques études longitudinales ont été menées (Gur *et al.*, 1998 ; Mathalon *et al.*, 2001). Toutes portent sur des échantillons de patients schizophrènes dont la moyenne d'âge est plutôt jeunes (entre 30 et 40 ans). Mathalon *et al.* (2001) ont suivi 24 patients schizophrènes chroniques et 25 témoins sur une période de 4 ans en moyenne. Ils se sont intéressés à 18 régions. Parmi elles, 14 sont concernées par des différences, mêmes minimales. Les lobes frontal droit et temporal postérieur supérieur sont concernés par un déclin volumétrique significatif de SG. DeLisi *et al.* (1997) reproduisent les résultats obtenus par Mathalon *et al.* (2001) chez des patients suivis pendant une durée similaire après leur premier épisode.

Hulshoff et ses collaborateurs (2002) ont comparé les IRMs de 158 témoins et de 159 patients schizophrènes âgés de 16 à 68 ans. Ils trouvent une interaction entre les facteurs groupe (patient versus témoin) et âge pour le volume de la SG. La courbe de régression des patients schizophrènes est plus raide avec l'âge (voir figure 8). Autrement dit, plus les patients vieillissent, plus leur volume de SG diminue de manière disproportionnée. Cette étude corrobore les résultats de précédentes recherches chez les patients schizophrènes comparativement aux sujets sains (*i.e.* volume total du cerveau diminué, moindres quantités de SG cérébrale et préfrontale et augmentation du LCR au niveau du troisième ventricule et périphérique).

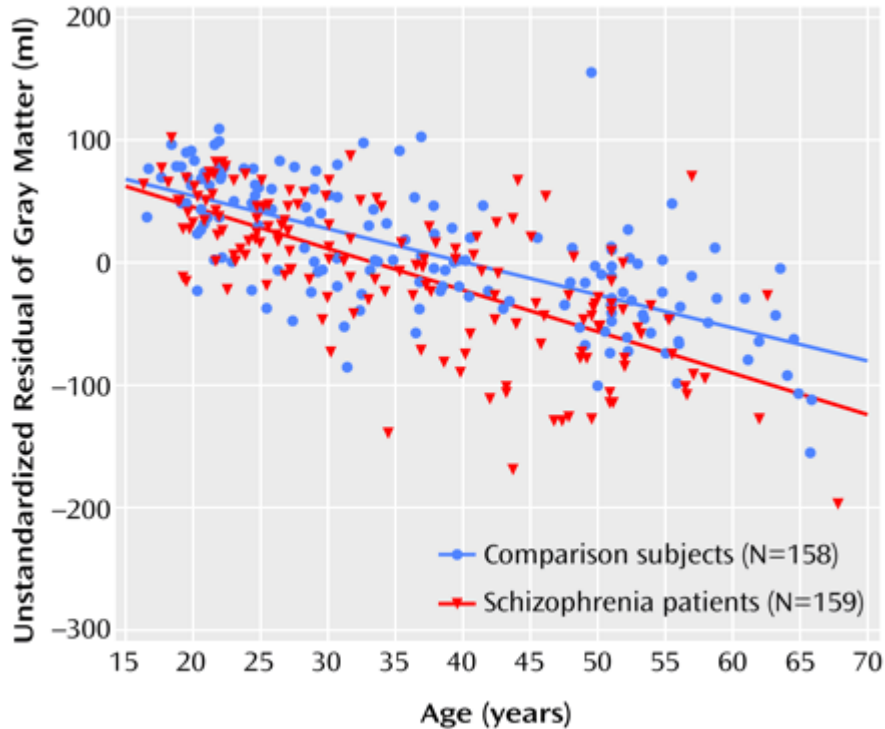


Figure 8 : relation entre le volume de SG cérébral et l'âge chez des patients schizophrènes comparativement à des sujets sains*, d'après Hulshoff *et al.* (2002).

* *Unstandardized residual* représente les différences entre le volume de SG observé (en millilitres) et le volume théorique attendu avec le sexe et le volume intracrânien en régresseurs. Les courbes de régression représentent les pentes de la matière grise pour l'âge pour les patients atteints de schizophrénie (rouge) comparativement aux sujets sains (bleu), après correction pour le sexe et le volume total intracrânien.

Dans l'ensemble, nous constatons un vide de données en IRM chez les patients schizophrènes d'âge-moyen et âgés. L'étude de Hulshoff *et al.* est la seule à avoir adressé la question du lien avec l'âge. Aucune étude transversale n'a été menée avec plusieurs groupes d'âge.

CHAPITRE 4

HYPOTHESES DE TRAVAIL

Le vieillissement des patients schizophrènes est un sujet de recherche négligé. En effet, bien qu'il ait pléthore de publications dans le domaine de la schizophrénie, surtout depuis une quinzaine d'années, plus de 90% des publications parues ont simplement exclu les personnes âgées (Jeste et Nasrallah, 2003). Dans une des dernières méta-analyses (Fioravanti *et al.*, 2005) portant sur les déficits cognitifs de patients schizophrènes adultes, 6 études sur 113, soit 0,05%, traitent de patients dont la moyenne d'âge est supérieure à 50 ans.

Les résultats expérimentaux disponibles, en plus d'être peu abondants, sont contradictoires. L'évolution des capacités cognitives reste un point de controverse marqué. Une des raisons de ce débat est que le vieillissement normal s'accompagne de changements cognitifs. Ces modifications soulèvent la question de l'interaction entre le vieillissement et la schizophrénie. Sachant que les patients ont des difficultés cognitives précocement, à quoi peut-on s'attendre sur la durée de la vie, et quel peut être le niveau de fonctionnement observé chez des patients après une vie de maladie ? Est-ce que les capacités cognitives à l'entrée dans la schizophrénie prédisent la progression avec l'âge ? Est-ce que ces dernières sont vraiment statiques tout au long de la vie, comme cela est suggéré par les études concernant des patients plus jeunes ? Une autre question est celle de l'interaction entre les pathologies dégénératives qui prennent souvent place avec l'avancée en âge et la schizophrénie. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, il est important de ne pas confondre les déficits cognitifs et fonctionnels imputables à une démence de type Alzheimer, par exemple, et ceux liés à l'évolution chronique de la schizophrénie.

Ainsi, en accord avec les conceptions actuelles de la cognition, cette thèse a pour objectif de répondre aux questions suivantes sur le vieillissement dans la schizophrénie :

- les déficits cognitifs observés après l'entrée dans la maladie sont-ils stables et les perturbations cognitives alors semblables à celles observées dans le vieillissement normal ?
- Observe-t-on au contraire une accentuation progressive des troubles, traduisant un vieillissement de type pathologique (voir Figure 9).
- Quels sont les corrélats anatomiques de ce vieillissement chez les patients ?

Hypothèse de travail

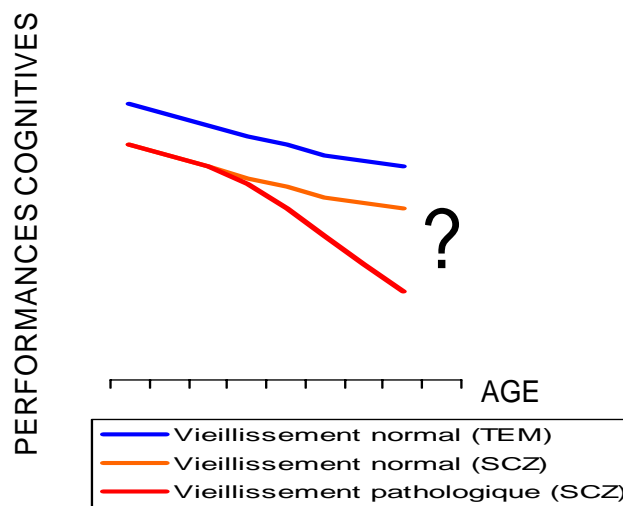


Figure 9 : représentation schématique de notre hypothèse de travail pour les performances cognitives.

DEUXIEME PARTIE :

CONTRIBUTIONS EXPERIMENTALES

Afin de réaliser nos investigations sur les aspects cognitifs chez les patients schizophrènes de différentes catégories d'âge nous avons opté pour un plan d'étude transversal. Il s'est déroulé sur plusieurs centres et dans deux pays : la France et le Luxembourg. Nous aborderons les spécificités de chaque pays.

Nous allons ensuite présenter la méthodologie commune aux trois études menées. En effet, nous avons une cohorte principale de patients schizophrènes incluse dans notre première étude portant sur le fonctionnement cognitif global. La deuxième étude a pour objet le fonctionnement neuropsychologique des mêmes patients. Autrement dit, nous nous sommes intéressés à détailler leurs capacités mnésiques, exécutives et de traitement de l'information. Cependant, notre cohorte initiale n'a pu être maintenue dans la mesure où un certain nombre d'entre eux n'a pas souhaité se soumettre à davantage d'évaluations ou n'avait pas les ressources cognitives nécessaires. Enfin, pour des raisons similaires, la cohorte de patients représentée dans la troisième étude diffère des deux premières. D'une part, les critères d'inclusion dans une étude en IRM sont drastiques et certains patients ne les remplissaient pas. D'autre part, certains ont refusé de se prêter à ce type d'examen. Nous avons donc pris le parti de réaliser, au cas par cas, ce que les patients étaient disposés à faire. Ainsi la sélection des patients pour chaque étude s'est fait dans le respect tant des Bonnes Pratiques Cliniques que de la personne.

Dans la suite de cette partie, nous nous attarderons sur les points méthodologiques particuliers à chaque étude. Enfin, nous exposerons et discuterons leurs résultats.

CHAPITRE 1

METHODOLOGIE GENERALE

Cette étude a fait l'objet d'un Projet Hospitalier de Recherche Clinique. Elle a obtenu un avis favorable du Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à des Recherches Biomédicales (CCPPRB) d'Alsace, le 14 janvier 2003.

Centres investigateurs

France

Trois centres de recherche situés dans le Bas-Rhin étaient initialement prévus : le Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg, les Centres Hospitaliers Spécialisés de Brumath ainsi que celui de Hoerdts (Etablissement Public de Santé Alsace-Nord).

Face aux difficultés de recrutement, trois demandes d'amendement ont été formulées au CCPPRB afin d'ajouter de nouveaux centres investigateurs. Respectivement, les accords ont été obtenus le 17 mai 2004 pour le Centre Psychothérapique des Hôpitaux Civils de Colmar, le 14 décembre 2004 pour le Centre Hospitalier Spécialisé de Lorquin et l'Hôpital Intercommunal de Val d'Argent à Sainte Marie-aux-Mines et le 11 janvier 2005 pour les Centres Hospitaliers Universitaires de Nice et Reims.

Luxembourg

Le recrutement des participants s'est réalisé au sein de deux institutions, le Centre Hospitalier de Luxembourg et le Centre Hospitalier Neuro-Psychiatrique de Ettelbrück. Les examens IRM ont été effectués au Centre Hospitalier de Luxembourg. L'étude a été financée par le Fond National de la Recherche dans le cadre du programme PROVIE (Processus de Vieillesse) . Elle a reçu un

avis favorable du Comité National d’Ethique de Recherche le 17 mars 2004 et du Comité National de Protection des Données le 20 juillet 2004.

Le tableau 3 résume les caractéristiques des différents centres investigateurs.

| Lieux | Types de structure | Services partenaires |
|------------------------|--|--|
| Strasbourg | Centre Hospitalier Universitaire, Clinique Psychiatrique | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Psychiatrie adulte ▪ Services IRM et Médecine Nucléaire ▪ <i>Route Nouvelle Alsace*</i> |
| Hoerd | Centre Hospitalier Spécialisé (EPSAN) | Services de long séjours |
| Colmar | Hôpitaux Civils, Centre Psychothérapique | Consultations externes |
| Lorquin | Centre Hospitalier Spécialisé | Services de long séjours |
| Sainte Marie-aux-Mines | Hôpital Intercommunal | Maison de Retraite Spécialisée |
| Nice | Centre Hospitalier Universitaire, Psychiatrie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hôpital de Jour, unité d’hospitalisation de semaine ▪ Centres médico-psychologiques ▪ Maison de Retraite Spécialisée |
| Reims | Centre Hospitalier Universitaire, Psychiatrie | Hôpital de Jour |
| Luxembourg | Centre Hospitalier de Luxembourg Centre Hospitalier Neuro-Psychiatrique de Ettelbrück | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Psychiatrie adulte ▪ Service de longs séjours ▪ Service IRM |

Tableau 3 : résumé des caractéristiques des différents centres investigateurs.

* *Route Nouvelle Alsace* est une association à but non lucratif dont la vocation est de créer, développer et gérer des structures médico-sociales pour des personnes handicapées psychiques. Nous avons travaillé avec la Maison de Retraite Spécialisée et le Centre d’Aide par le Travail.

Participants

Le recrutement s’est déroulé du 30 juin 2003 au 7 décembre 2006.

Patients souffrant de schizophrénie

Onze psychiatres investigateurs, respectivement 7 français et 4 luxembourgeois ont sélectionné les patients souffrant de schizophrénie. Tous remplissent les critères diagnostiques du DSM IV-TR (American Psychiatric Association ; 2000) de schizophrénie, tels que déterminés par consensus entre le psychiatre traitant et les psychiatres investigateurs. Ces mêmes psychiatres réalisent des entretiens au cours desquels l'échelle d'évaluation clinique PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale ; Kay *et al.*, 1987) est utilisée afin d'évaluer la symptomatologie positive ou négative. Tous les patients sont cliniquement stabilisés, et suivent un traitement par antipsychotiques. Les patients suivant un traitement par benzodiazépines ont été exclus. En effet, ce type de médication a un effet délétère sur la mémoire épisodique (voir Vidailhet et Danion, 1995) et sur d'autres aspects de la cognition comme les habiletés visuospatiales et le traitement de l'information ; ce en prise aigue ou chronique (voir Stewart, 2005 pour revue). La présence d'une pathologie somatique grave constitue un critère d'exclusion. De même, les patients privés de liberté par décision judiciaire ou administrative n'ont pas été inclus.

Nous n'avons pas inclus les patients mutiques et/ou obtenant un score nul au MMSE.

Sujets sains

Aucun ne remplit les critères de démence du DSM IV-TR et n'obtient un score inférieur à 26 au MMSE. Ils ne souffrent pas de troubles décrits dans les axes I et II du DSM IV-TR. Tous les sujets ayant des antécédents susceptibles d'affecter leur anatomie cérébrale ou d'être liés à une anomalie (souffrance néonatale, traumatisme crânien, opération neurochirurgicale, comitialité, accident vasculaire cérébral, épilepsie ...) ont été exclus. Ils ont été sollicités par l'intermédiaire

de la presse locale, dans les associations locales, au sein du personnel hospitalier ainsi que dans l'entourage des collaborateurs. Tous les sujets sains français ont été recrutés en Alsace.

Tous les participants ont reçu une information sur le protocole de recherche et ont signé un consentement éclairé. Pour les personnes hors d'état d'exprimer celui-ci, conformément aux directives de la loi Huriet (2002), l'accord du tuteur légal a systématiquement été obtenu.

Analyses statistiques

Les résultats sont centralisés à Strasbourg. Les analyses statistiques sont conduites dans ce centre coordonnateur. Le logiciel Statistica 7.0 (Statsoft®) est utilisé pour traiter les scores des patients comparativement aux sujets sains.

Les comparaisons *post hoc* sont effectuées à l'aide d'un test HSD (*Honestly Significantly Different*) de Tukey.

Le seuil de significativité statistique retenu par défaut est fixé à $\alpha \leq 0,05$. Nous avons cependant corrigé ce seuil pour certaines analyses, la correction utilisée a alors consisté à diviser le seuil α classique par le nombre de variables. Les seuils corrigés sont précisés dans le texte.

CHAPITRE 2 :

ÉTUDE DU FONCTIONNEMENT COGNITIF GLOBAL CHEZ DES PATIENTS SCHIZOPHRENES JEUNES, D'AGE-MOYEN ET AGES

Le vieillissement et la schizophrénie peuvent être tous deux considérés comme des processus à long terme.

Le vieillissement influence le fonctionnement global de la personne, incluant la cognition et le vécu émotionnel des événements. Le vieillissement cognitif normal fait l'objet de nombreuses recherches, qui permettent de qualifier les fonctions les plus touchées.

L'existence de déficits cognitifs a été reconnue très tôt chez les patients schizophrènes. Kraepelin (1919) considérait déjà les troubles de l'attention, des associations et de la volition comme des marqueurs de ce qu'il appelait à l'époque le démence précoce.

Ces déficits associés à la schizophrénie ont été précisés ces dernières années et sont maintenant situés au cœur même de la maladie.

Néanmoins, les études s'étant penchées sur la conjugaison des deux sont rares et, à notre connaissance, inexistantes en France. Les études, majoritairement américaines, menées n'ont pas apporté de réponse claire quant au devenir de ces patients après 50 ans. Deux types d'évolution sont mentionnées. L'une fait état d'une dégradation majeure sur le plan cognitif tandis que la seconde s'apparente à une relative stabilité des déficits, n'excédant pas ceux observés lors du vieillissement normal.

Dans cette étude, les effets du vieillissement sont évalués à l'aide d'outils psychométriques estimant la sévérité du déclin cognitif. Ce protocole a été proposé à des patients schizophrènes et à des sujets sains jeunes, d'âge-moyen et âgés. Nous formulons l'hypothèse

selon laquelle les patients obtiendront des scores plus faibles que les témoins des mêmes groupes d'âge. Nous nous attendons à un effet de l'âge, dans le sens d'une diminution de la performance avec l'avancée en âge des groupes. Enfin, nous souhaitons explorer la présence ou non d'un vieillissement disproportionné chez les patients (voir figure 10).

Hypothèses de travail (Etude1)

- ***Vieillessement normal***
 - si accentuation du déficit cognitif initial
- ***Vieillessement pathologique quantitatif***
 - si accentuation du déficit cognitif initial **disproportionnée**

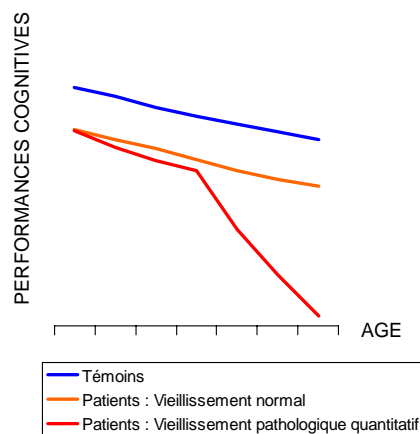


Figure 10 : représentation schématique de notre hypothèse de travail pour le fonctionnement cognitif global.

1. POINTS METHODOLOGIQUES PARTICULIERS

1.1 Centres

Tous les centres cités dans le tableau 3 ont participé au recrutement.

1.2 Participants

148 participants ont été enrôlés.

Les données démographiques et cliniques sont présentées dans le tableau 4.

1.2.1 Patients souffrant de schizophrénie

83 patients ont été recrutés pour cette étude.

Quarante-cinq d'entre eux reçoivent des antipsychotiques typiques (flupenthixol, haloperidol, lévomépromazine, zuclopenthixol), 20 des antipsychotiques atypiques (amisulpride, carpipramine, olanzapine, risperidone), ils sont 10 à prendre une combinaison de deux antipsychotiques (typique et atypique), 2 n'ont aucun traitement, et nous n'avons pas encore pu recueillir l'information pour 6 patients.

1.2.2 Sujets sains

65 sujets sains ont été sélectionnés.

Il n'y a pas de différence d'âge ($p > 0,05$) entre les sujets sains et les patients souffrant de schizophrénie, ce pour chacune des trois catégories d'âge.

En ce qui concerne le sexe, le pourcentage d'hommes n'est pas significativement différent entre les schizophrènes et les sujets sains si nous considérons l'ensemble de l'échantillon

(respectivement 59% et 51% des échantillons de patients et de témoins ; $p > 0,05$). Si l'on regarde chaque catégorie d'âge, la parité est respectée entre patients et témoins pour les groupes jeunes et d'âge moyen ($p > 0,05$). Par contre, il y a moins de témoins que de patients masculins dans les groupes âgés ($p = 0,02$).

Les patients et témoins jeunes sont appariés en terme de niveau d'éducation, néanmoins les groupes de patients d'âge-moyen et âgés ont un niveau d'éducation significativement plus faible que les témoins ($p = 0,02$).

| | SCZ | | | TEM | | |
|--------------------------|-------------|--------------|--------------|----------------|-----------|----------|
| | Jeune | Age-moyen | Agés | Jeune | Age-moyen | Agés |
| Effectif | 20 | 40 | 23 | 20 | 27 | 18 |
| Age | 33,1(6,5) | 55,8(4,1) | 70,9(5,6) | 33,5(4,6) | 57,4(4,4) | 72(6,8) |
| Etendue (âge) | 22 - 84 ans | | | 25 - 89 ans | | |
| Sexe masculin (%) | 75 | 53 | 57 | 75 | 59 | 11 |
| Sexe (F / H) | 5 / 15 | 19 / 21 | 10 / 13 | 5 / 15 | 11 / 16 | 16 / 2 |
| Niveau d'études (années) | 10,4(2,6) | 9,43(2,3) | 7,9(1,4) | 10,9(1,4) | 11,2(2,1) | 9,4(1,9) |
| Début maladie (âge) | 22,7(4,3) | 27,4(8,3) | 29,6(9,6) | Non applicable | | |
| Durée maladie (années) | 9,9(5,5) | 28,1(9,9) | 39,0(10,2) | | | |
| PANSS Total | 80,0(30,0) | 88,3(21,2) | 108,5(2,7) | | | |
| Echelle positive | 17,8 | 20,3(8,5) | 23,2(7,8) | | | |
| Echelle négative | 21,4 | 22,9 (6,9) | 30,2(8,4) | | | |
| Echelle générale | 40,8 | 45,1(11,4) | 54,5(12,6) | | | |
| Eq / CPZ (mg/jour) | 143,4(84,7) | 206,4(191,2) | 185,2(157,4) | | | |
| Typiques (%) | 55 | 52,5 | 73 | | | |
| Ambulatoires (%) | 100 | 42,5 | 5,0 | | | |

Tableau 4 : moyennes (écart-types) des caractéristiques sociodémographiques et cliniques pour le groupe de patients schizophrènes (SCZ) et du groupe de sujets témoin (TEM).

Les posologies de antipsychotiques sont converties en équivalence chlorpromazine (Eq / CPZ) (Calanca *et al.* ; 2002 ; Woods, 2003). Le sexe et les patients ambulatoires sont exprimés en pourcentage (%).

1.3 Estimation du fonctionnement cognitif global

Mini Mental State Examination (MMSE)

Le MMSE est un instrument d'évaluation des fonctions cognitives conçu pour un dépistage rapide des déficits cognitifs. Nous avons opté pour la version consensuelle du MMSE établie par le Groupe de Recherche et d'Évaluations Cognitives (GRECO). Il est constitué de questions simples portant sur l'orientation dans le temps et dans l'espace, l'utilisation et la compréhension du langage, le calcul mental, la répétition et l'apprentissage de mots et le dessin. Le score maximum est de 30 points.

La Batterie Rapide d'Efficiences Frontales (BREF, Dubois et al., 2000)

Cette échelle est destinée à permettre une évaluation rapide des fonctions exécutives au lit du patient. Elle comprend 6 sous-tests : conceptualisation et raisonnement abstrait (similitudes), flexibilité mentale (fluence verbale), programmation motrice et contrôle exécutif (séquences motrices de Luria), résistance à l'interférence (consignes conflictuelles), inhibition (go-no go) et autonomie environnementale (recherche du comportement de préhension). Chaque item est coté de 0 à 3, permettant un score total de 0 à 18. Il existe un syndrome dysexécutif entre 13 et 16. Un score au dessous de 13 témoigne d'un syndrome dysexécutif sévère. Ce score permet de caractériser le seuil de la démence, dans l'hypothèse d'une démence fronto-temporale.

Le test de l'Horloge (Solomon et al., 1998)

Le test de l'horloge est un test simple et rapide à utiliser. Il a été conçu comme une évaluation des déficits visuo-spatiaux mais permet également de dépister des troubles praxiques, attentionnels, langagiers, d'orientation dans le temps et l'espace et des fonctions exécutives.

Il existe maintes variantes de ce test, tant dans ses consignes que pour sa cotation. Nous avons opté pour une version dérivée de celle de Freedman *et al.* (1994), simplifiée par Solomon *et al.* (1998). Le dessin d'un rond représentant une horloge est donné au participant. Il doit marquer tous les nombres qui indiquent les heures. Après qu'il ait fait ce dessin, on lui demande de dessiner les aiguilles indiquant l'heure de 10h10.

Le score maximum est de 7 points distribués entre la répartition des heures dans le cadran et le dessin des aiguilles à l'heure demandée.

Nous avons donné une note de 1 point pour chaque élément correct tel que décrit ci-dessous :

- Seuls les nombres de 1 à 12 sont présents (arabes ou romains).
- Les nombres sont dans le bon ordre, sachant que les nombres doivent toujours être en position croissante et peuvent ne pas atteindre 12.
- Les nombres sont en position correcte. Pour cela, diviser mentalement l'horloge en quatre cadrans contenant chacun 3 nombres. Les nombres doivent être disposés dans le bon cadran.
- Deux aiguilles sont présentes.
- L'heure 10 peut être indiquée par une petite flèche ou un cerclage qui doit être plus proche du nombre 10 que de tout autre nombre.
- Le nombre cible des minutes peut être indiqué par une petite flèche ou un cerclage qui doit être plus proche du nombre 10 que de tout autre nombre.
- Les aiguilles doivent être dans des proportions correctes : celle des heures est plus petite que celle des minutes.

Echelle de démence de Mattis (Mattis, 1988)

Cette échelle a été mise au point pour évaluer le fonctionnement cognitif des patients atteints de maladies neurodégénératives. Elle comprend 36 épreuves présentées dans un ordre fixe et

regroupées en 5 sous-échelles : Attention, Initiation/Persévération, Construction, Conceptualisation et Mémoire. Quelques exercices sont placés entre les épreuves de mémoire pour servir de distracteurs. A l'intérieur de chaque sous-échelle, les tâches les plus difficiles sont présentées d'abord. Si ces épreuves sont exécutées correctement, les suivantes sont créditées d'une performance correcte sans être effectuées. Cette procédure a l'avantage de réduire à environ 20 minutes le temps de passation pour les sujets dont l'effcience est relativement préservée, au lieu d'une durée maximale d'environ 40 minutes pour les sujets déments et ralentis. Le nombre de points maximum est 144. La cotation est libérale, particulièrement pour la construction où tremblement et spasticité peuvent perturber la précision de l'angulation et la connexion des lignes. Les différents sous-scores de l'Echelle de Mattis (EM) permettent le calcul d'une formule mathématique aboutissant à la distinction entre un profil de détérioration « cortical » ou « sous-cortical » pour les patients obtenant un score inférieur au seuil pathologique déterminé pour l'EM, soit 129 points. Voici l'équation permettant cette différenciation :

$$X = -0,318 \text{ (attention)} - 0,081 \text{ (initiation/persévération)} + 0,030 \text{ (construction)} + 0,025 \text{ (conceptualisation)} + 0,231 \text{ (mémoire)} + 8,217.$$

Si X est inférieur ou égal à 0, les résultats obtenus par le sujet font état d'un profil de performances cognitives « corticales ». A l'inverse, si X est supérieur ou égal à 0, le profil de performances cognitives est qualifié de sous-cortical.

1.4 Analyses statistiques

Afin d'identifier ou non un déclin lié à l'âge chez les patients, l'analyse de variance (ANOVA) à deux facteurs a été retenue : un facteur *âge* et un facteur *pathologie*. Le facteur *âge* comprend trois modalités : jeune (âge inférieur à 40 ans), âge-moyen (âge compris entre 50 et 64 ans) et âgé

(supérieur ou égal à 65 ans). Le facteur pathologie est composé de deux modalités : témoins et patients schizophrènes. Néanmoins, le niveau d'études entre les groupes de patients et de témoins n'est pas homogène. Nous avons donc pris en compte ce facteur comme co-variable et réalisé des analyses de covariance (ANCOVAs) systématiques. Pour ces analyses, nous avons corrigé le seuil $\alpha = 0,006$ ($0,05 / 9$).

2. RESULTATS

Le tableau 5 présente les moyennes (écart-types) des scores aux évaluations cognitives des patients souffrant de schizophrénie (SCZ) et des sujets sains (TEM) par groupe d'âge.

| Variables | SCZ (n = 83) | | | TEM (n = 65) | | |
|-----------|--------------|--------------|-------------|--------------|-------------|-------------|
| | Jeunes | Age-moyen | Agés | Jeunes | Age-moyen | Agés |
| | (n = 20) | (n = 40) | (n = 23) | (n = 20) | (n = 27) | (n = 18) |
| MMSE | 27,2 (2,3) | 24,3 (5,6) | 17,3 (7,7) | 28,3 (1,4) | 28,9 (1,1) | 29,1 (0,9) |
| Horloge | 6,0 (1,3) | 4,8 (1,9) | 3,0 (2,5) | 6,8 (0,7) | 6,8 (0,4) | 6,3 (0,9) |
| EM Total | 136,7 (4,4) | 123,1 (19,9) | 76,6 (33,4) | 141,4 (1,6) | 141,2 (2,5) | 140,7 (2,2) |
| EM Att. | 36,1 (1,2) | 34,4 (4,5) | 27 (8,4) | 36,6 (0,5) | 36,6 (0,6) | 36,2 (0,9) |
| EM Ini | 34,4 (2,2) | 30,3 (5,9) | 19,6 (6,3) | 36,8 (0,6) | 36,2 (1,2) | 36,9 (0,5) |
| EM Cons. | 5,9 (0,3) | 5,3 (1) | 3,4 (2) | 6 (0,2) | 5,7 (0,5) | 5,1 (0,3) |
| EM Conc. | 36,5 (2,1) | 32,7 (7,1) | 17,4 (11,2) | 37,3 (1,2) | 37,9 (1,4) | 38,4 (0,9) |
| EM Mém. | 23,3 (1,7) | 20,7 (5,1) | 10 (7,8) | 24,8 (0,4) | 24,8 (0,6) | 24,2 (1,4) |
| BREF | 15,3 (2,0) | 12,1 (4,2) | 7,6 (5,2) | 17,6 (0,7) | 17,8 (1,3) | 16,3 (1,7) |

Tableau 5 : moyennes (écart-types) des scores aux évaluations cognitives des patients souffrant de schizophrénie (SCZ) et des sujets sains (TEM) par groupe d'âge.

EM Total : Score total à l'Echelle de Démence de Mattis ; EM Att. : sous-score Attention de l'Echelle de Démence de Mattis ; EM Ini : Sous-score Initiation verbale et motrice de l'Echelle de Démence de Mattis ; EM Cons. : sous-score Construction de l'Echelle de Démence de Mattis ; EM Conc. : sous-score Conceptualisation de l'Echelle de Démence de Mattis ; sous-score Mémoire de l'Echelle de Démence de Mattis.

Nous observons un effet significatif du facteur pathologie ($p < 0,0001$) : les patients schizophrènes obtiennent des scores inférieurs aux témoins pour l'ensemble des variables considérées.

Le facteur âge est également significatif ($p < 0,0001$) : les performances se détériorent avec l'âge pour l'ensemble des variables à l'étude.

Il y a une interaction entre le facteur âge et le facteur pathologie pour chacune des variables ($p < 0,01$).

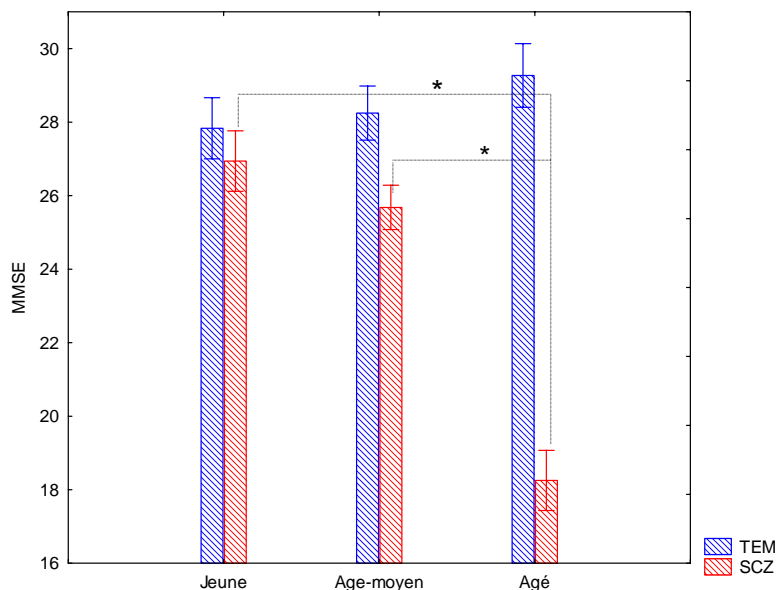
Les analyses *post hoc* montrent que l'interaction est liée au fait que la différence de performances entre patients et témoins est plus marquée dans le groupe de sujets âgés que dans les deux autres groupes d'âge pour le MMSE, le test de l'Horloge et l'ensemble des scores de l'EM. Chez les témoins, il n'y a pas de différences significatives entre les trois catégories d'âge pour ces variables ($p > 0,05$). Chez les patients, le groupe âgé est plus détérioré que celui d'âge-moyen, lui-même plus atteint que le groupe jeune pour le sous-score Initiation de l'EM ($p < 0,01$). Pour les autres variables (MMSE, le test de l'horloge et les sous-scores Attention, Construction, Conceptualisation et Mémoire), le groupe jeune ne diffère pas de ceux d'âge-moyen ($p > 0,05$).

Pour la BREF, les analyses *post hoc* montrent que l'interaction est liée au fait que la différence de performances entre patients et témoins est plus marquée dans les groupes d'âge-moyen et âgés. Chez les témoins, il n'y a pas de différences significatives entre les trois catégories d'âge pour ces variables ($p > 0,05$). Chez les patients, les âgés sont moins bons que ceux d'âge-moyen, eux-mêmes inférieurs aux jeunes ($p < 0,05$).

La covariable Niveau d'études intervient de manière significative pour le MMSE, le test de l'horloge et le score total de l'EM ($p < 0,01$).

Au total, les résultats montrent qu'il y a un effet de la pathologie, un effet de l'âge, une interaction entre ces deux facteurs qui est, pour la majorité des tests, liée au groupe de patients âgés, à l'exception du score total de l'EM et de la BREF pour lesquels elle est aussi liée au groupe de patients d'âge-moyen.

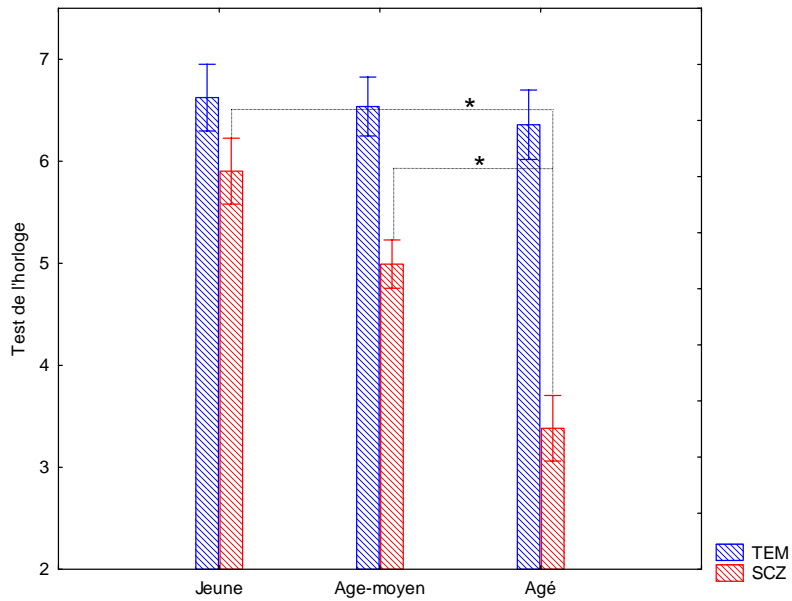
Les figures 11 à 14 représentent les moyennes et erreurs-types pour les patients et les témoins des trois catégories d'âge au MMSE, au test de l'Horloge, au score total de l'EM et à la BREF.



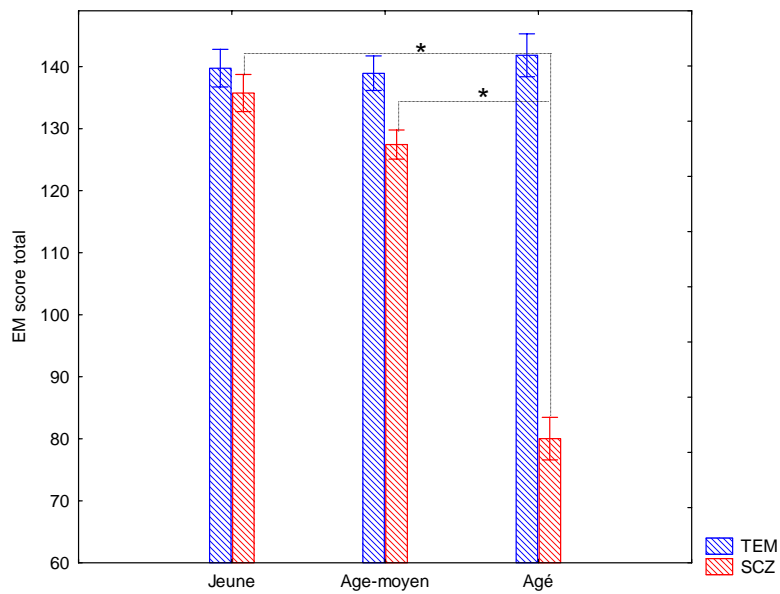
Moyenne du covariant NE = 9,85.

* $p < 0,0001$

Figure 11 : moyennes (erreurs-type) pour le MMSE.

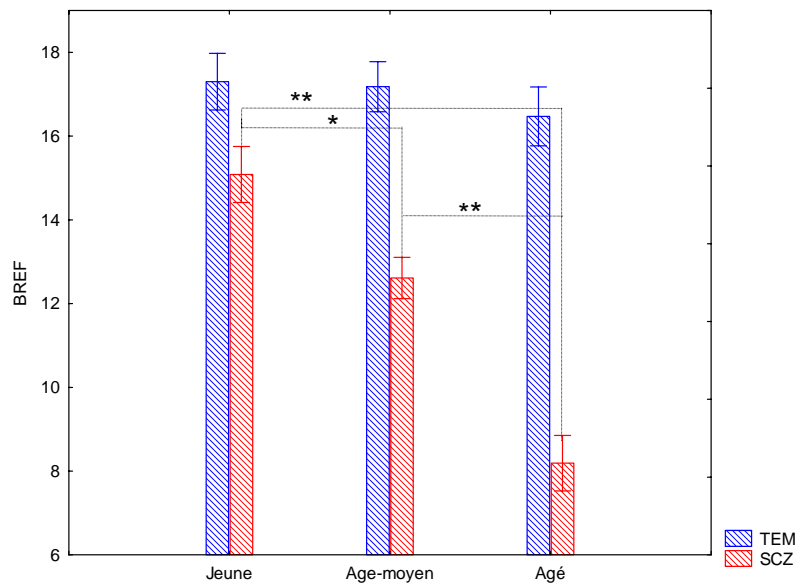


Moyenne du covariant NE = 9,85.
* ps<0,0001



Moyenne du covariant NE = 9,85.
* ps<0,0001

Figures 12 et 13 : moyennes (erreurs-type) pour le test de l'horloge et l'EM total.



Moyenne du covariant NE = 9,85.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,0001$

Figure 14 : moyennes (erreurs-type) pour la BREF.

L'ensemble des résultats de l'étude 1 est synthétisé dans le tableau 6.

| | N | Facteur pathologie | | Facteur âge | | Interaction | | NE |
|----------------------|-----|--------------------|---------|-------------|---------|-------------|---------|-------|
| | | F | p | F | p | F | p | p |
| MMSE | 148 | 54,59 | <0,0001 | 10,69 | <0,0001 | 23,05 | <0,0001 | 0,003 |
| Horloge | 147 | 46,28 | <0,0001 | 8,47 | <0,0001 | 6,34 | 0,002 | 0,004 |
| EM Total | 132 | 104,06 | <0,0001 | 34,94 | <0,0001 | 49,14 | <0,0001 | 0,005 |
| EM Attention | 132 | 29,49 | <0,0001 | 15,34 | <0,0001 | 19,77 | <0,0001 | NS |
| EM Initiation | 132 | 138,89 | <0,0001 | 28,24 | <0,0001 | 43,08 | <0,0001 | NS |
| EM Cons. | 132 | 10,74 | <0,0001 | 21,89 | <0,0001 | 7,44 | <0,001 | NS |
| EM Conc. | 132 | 76,21 | <0,0001 | 24,92 | <0,0001 | 44,52 | <0,0001 | NS |
| EM Mémoire | 132 | 78,98 | <0,0001 | 27,87 | <0,0001 | 34,33 | <0,0001 | NS |
| BREF | 147 | 89,46 | <0,0001 | 15,37 | <0,0001 | 10,63 | <0,0001 | NS |

Tableau 6 : résultats de l'étude 1.

NE : niveau d'études. Les autres abréviations sont précisées dans le tableau 5.

2.1 Analyses additionnelles

Nous nous sommes posés la question des différences, chez les patients schizophrènes, entre les trois groupes d'âge pour la symptomatologie, le traitement antipsychotique et l'âge de début de la maladie (voir tableau 7). Nous avons réalisé des ANOVAs à un facteur. Pour les scores total, d'échelle négative et de psychopathologie générale de la PANSS, nous observons un effet significatif de l'âge ($p < 0,01$). Plus précisément, les analyses *post hoc* montrent que les patients âgés sont plus symptomatiques (PANSS total et psychopathologie générale) et ont plus de symptômes négatifs que les jeunes et les patients d'âge-moyen. Les schizophrènes d'âge-moyen ne diffèrent pas des jeunes.

En ce qui concerne, l'échelle de symptomatologie positive, nous n'observons pas de différences entre les trois catégories d'âge ($p > 0,05$).

Enfin, pour l'âge de début de maladie, il y a un effet de l'âge ($p < 0,05$). Les analyses *post hoc* montrent que les jeunes déclarent le trouble plus précocement que le groupe de patients âgés ($p < 0,05$).

| | Jeune | Age-moyen | Agé | | |
|---------------------|-------------------------------|--------------|--------------|----------|----------|
| | <i>Moyennes (Ecart-Types)</i> | | | <i>F</i> | <i>p</i> |
| Début maladie (âge) | 22,7(4,3) | 27,4(8,3) | 29,6(9,6) | 4,08 | 0,02 |
| PANSS Total | 80,0(30,0) | 88,3(21,2) | 108,5(2,7) | 6,73 | 0,002 |
| Echelle positive | 17,8 | 20,28(8,5) | 23,2(7,8) | 1,92 | NS |
| Echelle négative | 21,4 | 22,94 (6,9) | 30,2(8,4) | 6,88 | 0,002 |
| Echelle générale | 40,8 | 45,06(11,4) | 54,5(12,6) | 5,20 | 0,008 |
| Eq / CPZ (mg/jour) | 143,4(84,7) | 206,4(191,2) | 185,2(157,4) | 0,98 | NS |

Tableau 7 : comparaison des données cliniques des patients schizophrènes pour les trois catégories d'âge.

Nous nous sommes intéressés aux liens entre les variables cognitives et cliniques chez les patients schizophrènes. Le tableau 8 illustre les corrélations que nous obtenons. Le seuil a été corrigé en raison des multiples corrélations (nous avons divisé le seuil de 0,05 par le nombre de variables, soit $\alpha = 0,005$).

Nous observons que les variables cognitives sont toutes significativement et positivement corrélées entre elles ($r_s > 0,51$). L'âge de début de maladie et le traitement antipsychotique (équivalence en chlorpromazine quotidienne) ne sont pas significativement corrélés aux performances cognitives ($r_s < -0,21$). Les scores total et de psychopathologie générale de la PANSS sont significativement et négativement corrélés à l'ensemble des variables cognitives à l'étude ($r_s > -0,41$). Le score de symptomatologie positive de la PANSS est significativement et négativement corrélé au test de l'horloge, au score total de l'EM et à la BREF ($r_s > -0,33$). Le score de symptomatologie négative de la PANSS est significativement et négativement corrélé au MMSE, au score total de l'EM et à la BREF ($r_s > -0,32$).

Dans tous ces cas, les corrélations significatives traduisent le fait que plus les scores à l'échelle augmentent, moins les résultats cognitifs sont bons.

| | ADM | MMSE | Horloge | EMtot | BREF | EQ/CPZ | PANSStot | PANSS + | PANSS - | PANSS G |
|----------|-------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------|-------------|-------------|-------------|---------|
| ADM | 1,00 | | | | | | | | | |
| MMSE | -0,06 | 1,00 | | | | | | | | |
| Horloge | -0,14 | 0,60 | 1,00 | | | | | | | |
| EDMtot | -0,15 | 0,76 | 0,67 | 1,00 | | | | | | |
| BREF | -0,07 | 0,69 | 0,65 | 0,83 | 1,00 | | | | | |
| EQ/CPZ | 0,15 | -0,22 | -0,20 | -0,28 | -0,15 | 1,00 | | | | |
| PANSStot | -0,08 | -0,49 | -0,43 | -0,51 | -0,50 | 0,14 | 1,00 | | | |
| PANSS + | -0,15 | -0,33 | -0,33 | -0,35 | -0,45 | 0,20 | 0,78 | 1,00 | | |
| PANSS - | 0,01 | -0,38 | -0,28 | -0,41 | -0,33 | -0,08 | 0,72 | 0,30 | 1,00 | |
| PANSS G | -0,04 | -0,46 | -0,42 | -0,46 | -0,46 | 0,15 | 0,95 | 0,70 | 0,60 | 1,00 |

Tableau 8 : corrélations entre les principales variables cognitives et cliniques pour les patients schizophrènes.

ADM : âge de début de maladie ; EQ / CPZ : posologies de antipsychotiques converties en équivalence chlorpromazine ; PANSStot : score total à la PANSS ; PANSS + : échelle positive de la PANSS ; PANSS - : échelle négative de la PANSS

La répartition des scores à la BREF a été calculée sur la base des normes de Dubois *et al.* (2000). Le tableau 9 présente ces répartitions (en effectifs et en pourcentages). Chez les témoins, il y a une difficulté après 65 ans à ce type de tâche puisque 8 d'entre eux présentent un syndrome dysexécutif. Chez les patients de plus de 50 ans, 5 seulement sur 82 obtiennent un score normal.

| BREF | TEM | | | | SCZ | | | |
|------------------|-----|----------|-------------|--------------------|-----|---------|-------------|--------------------|
| | N | Normal | Dysexécutif | Dysexécutif sévère | N | Normal | Dysexécutif | Dysexécutif sévère |
| Jeunes | 20 | 18 (90%) | 2 (10%) | 0 | 20 | 6 (30%) | 12 (60%) | 2 (10%) |
| Age-moyen | 27 | 25 (93%) | 2 (7%) | 0 | 39* | 5 (13%) | 14 (36%) | 20 (51%) |
| Agés | 18 | 10 (56%) | 8 (44%) | 0 | 23 | 0 | 7 (30%) | 16 (70%) |

Tableau 9 : répartitions (pourcentages) des scores à la BREF selon les normes de Dubois *et al.* chez les patients schizophrènes (SCZ) et les témoins (TEM) par groupe d'âge.

Dans ce tableau : Normal : score > 16 ; dysexécutif : score <13-16> ; dysexécutif sévère : score < 13.

* Nous avons une donnée manquante pour cette échelle chez un patient d'âge-moyen.

A l'instar de Davidson *et al.* (1995), nous avons regardé les moyennes au MMSE obtenues chez les patients par décennie (voir Tableau 10).

| | 20-40 ans | 50-60 ans | 60-70 ans | 70-80 ans | 80 et + |
|-----------------------------|-------------|------------|------------|------------|------------|
| Effectif | 20 | 34 | 20 | 7 | 2 |
| Moyenne (écart-type) | 27,2 (2,31) | 24,8 (5,5) | 20,1 (6,6) | 14,9 (9,3) | 12,0 (5,7) |

Tableau 10 : scores au MMSE pour les 83 patients par décennies.

Nous nous sommes intéressés aux profils de performances cognitives associés à l'EM et avons appliqué une formule (voir descriptif du test au Chapitre 4 Section 1.3 Estimation du fonctionnement cognitif global) aux patients obtenant un score inférieur au seuil

pathologique (<129). Trente-six des 72 patients ayant passé l'EM sont concernés. Le profil déterminé par l'équation est de type « sous-cortical » pour 26 patients (soit 72% des cas).

Si l'on considère le cadre de vie des 36 patients concernés, 7 patients sont ambulatoires ; ces derniers ont tous un profil « sous-cortical ». Les 29 patients restants sont institutionnalisés (80%), ils ne sont plus que 65% à présenter ce profil (soit 19 patients avec un « profil sous-cortical » et 10 avec un profil « cortical »).

Nous avons réalisé des tests t de Student pour comparer les différences de performances cognitives qui pourraient exister entre les patients institutionnalisés et ambulatoires d'âge-moyen et âgés de notre étude. L'ensemble des résultats aux tests proposés est significativement plus perturbé chez les patients institutionnalisés ($p < 0,01$). Afin de prendre en compte ce facteur et de tester nos résultats, nous avons répliqué les ANCOVAs uniquement sur le sous-groupe de patients ambulatoires. Notre effectif n'est plus que de 39 patients sur les 3 catégories d'âge. Nous perdons l'interaction pour le MMSE, le test de l'Horloge et deux sous-scores de l'EM (Attention et Mémoire). Elle est maintenue pour les autres variables : EM total, EM Initiation, EM Conceptualisation, EM Construction et BREF.

Nous nous sommes posés la même question pour les données cliniques et avons également fait des tests t pour comparer les patients selon leur cadre de vie. Les patients institutionnalisés ne prennent pas davantage de médicaments en équivalence chlorpromazine que ceux suivis en ambulatoires ($p > 0,05$). Au regard des symptômes, nous n'observons pas de différences pour l'échelle négative de la PANSS ($p > 0,05$). Par contre, les autres scores de la PANSS (échelle positive, de psychopathologie générale et score total) sont plus élevés chez les patients vivant en institution ($p < 0,05$).

3. DISCUSSION

Cette étude vise à préciser l'existence d'un déclin cognitif disproportionné chez les patients schizophrènes avec l'avancée en âge. Elle conduit à quatre résultats principaux. Premièrement, les groupes de patients, pris dans leur ensemble, obtiennent des scores significativement inférieurs aux groupes contrôles pour toutes les mesures. Deuxièmement, il y a un effet principal de l'âge. Troisièmement, nous obtenons une interaction entre les deux facteurs principaux : plus les groupes de patients avancent en âge, plus leurs performances diminuent. Cette détérioration disproportionnée est retrouvée chez les patients pour chaque variable étudiée : c'est bien la présence conjointe des deux facteurs (âge et schizophrénie) qui entraîne le déclin cognitif observé. Quatrièmement, les tâches les plus exigeantes en fonctions exécutives sont altérées de manière disproportionnée dès 50 ans.

Les déficits cognitifs sont situés au cœur de la schizophrénie. On estime que ces dysfonctionnements sont présents chez au moins 70% de patients (Palmer *et al.*, 1997), ce dès le début de la maladie (Saykin *et al.*, 1994) et après des années de traitement (Harvey *et al.*, 1999 ; Heinrichs et Zakzanis, 1998). Dans cette étude, les patients schizophrènes sont déficitaires comparativement aux témoins si nous les considérons dans leur ensemble. L'analyse détaillée nous permet d'observer que les patients jeunes ont des performances équivalentes aux sujets sains pour ces échelles d'efficacité cognitive globale. Chez les patients jeunes que nous avons testés, ces épreuves sont probablement trop élémentaires et les performances basses masquées par l'effet plafond obtenu chez une majorité de patients. En effet, nous devons tenir compte du fait que notre échantillon de patients jeunes est exclusivement suivi en ambulatoire, ce qui est prédictif de meilleures performances cognitives. Pourtant, 15% des patients franchissent, avant 40 ans, le

seuil pathologique du MMSE. Et, bien que ce critère eut été un motif de non inclusion pour les témoins, nous n'avons pas rencontré ce cas de figure.

L'effet de l'âge sur les variables cognitives à l'étude a été précisé. Les scores mettant en jeu majoritairement des composantes exécutives diminuent progressivement. Toutefois, la baisse des performances avec l'âge observée sur notre échantillon ne concerne pas les groupes de sujets contrôles, dont les scores sont stables pour toutes les variables considérées. Ces dernières sont des outils d'évaluation de la démence ciblant un dépistage rapide des déficits cognitifs associables à un processus démentiel. Nous constatons, sans surprise, un effet plafond à ce type de tâches chez les sujets sains. Ceci pose un problème quant à l'interprétation des résultats. L'interaction observée pourrait être due seulement à cet effet. Toutefois, le seul moyen de contrer un biais de ce type eût été d'opter pour un groupe contrôle souffrant d'un autre processus démentiel. Le choix d'un groupe de sujets sains s'est basé sur deux constats. Le profil cognitif des patients schizophrènes d'âge-moyen et âgés est différent de celui observé dans la DTA et la proportion de cette même démence n'est pas plus importante chez les patients que dans la population générale au vu des études anatomopathologiques *post mortem*. De plus, au regard des études longitudinales les plus longues (Harding, 2003 ; DeSisto *et al.*, 1995), le pronostic associé à la schizophrénie a été considéré trop systématiquement comme péjoratif. Pour ces raisons, nous avons fait le choix de comparer les patients à des sujets sains.

La comparaison de patients schizophrènes à des sujets sains d'âge-moyen et âgés au MMSE a déjà donné lieu à plusieurs publications. Nos résultats vont dans le sens de ceux de la littérature. Le score au MMSE diminue à mesure que les moyennes d'âge des groupes de patients augmentent. Harvey cite dans un ouvrage (2005) plusieurs études américaine, anglaise et

japonaise qui rapportent chez leurs patients un score moyen de 16 au MMSE chez des patients de plus de 65 ans. Les patients sont institutionnalisés, comme le sont 95% des patients de notre échantillon de patients âgés. Dans une étude transversale, Davidson et ses collaborateurs (1995) ont étudié 308 patients schizophrènes institutionnalisés, en les divisant en sept groupes couvrant chacun dix ans (de 25 ans jusqu'à plus de 85 ans). Le principal résultat de cette étude concerne les performances au MMSE, qui diminuent avec l'âge. Le groupe de 55 à 64 ans obtient ainsi en moyenne un score de 20,4, le groupe de 65 à 74 ans un score moyen de 16,3, le groupe de 75 à 84 ans un score moyen de 14,2 et les patients âgés de plus de 85 ans un score moyen de 9,6. Ainsi, à partir de 55 ans, ces patients ont tendance à évoluer vers des scores associés à une démence plus ou moins sévère. Toutefois ce déclin cognitif semble relativement lent et ne suggérerait pas un processus dégénératif semblable à la DTA. Cette étude a exclu les patients avec un score nul au MMSE, ce qui écarte l'argument que ces bas scores soient en réalité dus à des patients refusant de coopérer.

Moore *et al.* (2004) ont utilisé le MMSE avec des patients schizophrènes d'âge-moyen et âgés et des témoins. Ils constatent de moins bonnes performances chez les patients. Vingt-trois pour cent de ces derniers se situent en deçà du seuil pathologique classiquement déterminé à 24. Dans notre échantillon, 47% des patients sont dans ce cas de figure. Il y a plusieurs explications possibles à cette différence. Les patients de l'échantillon de Moore et ses collaborateurs, bien que plus nombreux (N=161) sont plus éduqués que les nôtres (respectivement 12,5 et 8,9 années). De plus, ils concluent à un plus faible niveau chez les schizophrènes alors que le niveau d'éducation est significativement différent et n'a pas été contrôlé. Enfin, leurs patients sont plus jeunes (56 ans versus 61 ans).

Nous observons une diminution disproportionnée des scores au test de l'Horloge que nous avons utilisé. A notre connaissance, aucune étude n'a été publiée avec la version du test de l'horloge dérivée de Solomon *et al.* (1998). Toutefois, trois études ont porté sur des patients schizophrènes âgés (Lowery *et al.*, 2003 ; Heinik *et al.*, 1997 et Bozikas *et al.*, 2003), respectivement avec des variantes de la batterie des lobes pariétaux de Boston (Goodglass *et al.*, 1972), une analyse rétrospective des performances à l'horloge au sein de l'examen cognitif de Cambridge (CAMCOG) cotées selon Mendez *et al.* (1992) et la méthode de Freedman *et al.* (1994). Malgré des objectifs différents, elles concluent toutes à des performances altérées chez les patients. Nous répliquons, avec cette méthode, les résultats de la littérature et précisons qu'il existe une atteinte disproportionnée à cette tâche après 65 ans chez les patients schizophrènes.

Le score total de l'EM est déficitaire de façon disproportionnée chez les patients schizophrènes au-delà de 65 ans. Nayak-Savla *et al.* (2006) ont analysé l'évolution longitudinale des performances cognitives chez des patients d'âge-moyen et âgés suivis en ambulatoire. Ils mettent en évidence que le décours temporel des fonctions cognitives est stable dans cette population. Une autre étude transversale (Eyler-Zorrilla *et al.*, 2000) a comparé les scores de patients ambulatoires (40 à 85 ans) à ceux d'un groupe contrôle apparié en âge. Alors que la performance absolue (score total) est plus faible pour le groupe de patients, la courbe de régression selon l'âge n'est pas significativement différente entre les deux groupes. Cohen *et al.* (1988) ont comparé les performances à l'EM de patients schizophrènes âgés résidant dans la communauté à celles de patients schizophrènes jeunes et de sujets contrôles. Les déficits cognitifs observés chez les patients schizophrènes âgés indiquent une détérioration progressive avec l'âge. Un consensus existe autour d'un seuil pathologique situé à 129 points à l'EM. Ce seuil permet de classer les patients les plus atteints et une formule a été mise au jour pour distinguer un profil de

détérioration « cortical » (*i.e.* démence de type Alzheimer) ou « sous-cortical » (*i.e.* maladie de Huntington). Les démences sous-corticales se caractérisent classiquement par une bradyphrénie, des déficits attentionnels, des déficits en résolution de problèmes, et un déficit général de récupération illustré par de faibles performances en fluences verbales, en rappel – mais pas en reconnaissance – épisodique. En contraste, les démences corticales se présentent typiquement avec des troubles mnésiques importants, touchant le rappel et la reconnaissance, des troubles langagiers, de résolution de problèmes et visuo-spatiaux.

Dans notre étude, le profil « cortical » n'est pas majoritaire chez les patients schizophrènes, quel que soit leur mode de vie. Evans *et al.* (1996) se sont intéressés à la présence d'une démence chez les patients schizophrènes âgés, mesurée à l'aide de l'EM. Ils ont appliqué cette formule à 109 patients âgés de plus de 45 ans avec un diagnostic de DSM III-R de la schizophrénie. Ils ont constaté que 8% avaient un profil assimilable à celui d'une maladie d'Alzheimer, 15% à celui d'une maladie de Huntington, les 77% restants étaient comparables à des sujets normaux d'âges équivalents. Toutefois, 45 ans correspond à un âge d'entrée précoce dans un processus démentiel, et nous ne connaissons pas les détails sur l'échantillon de patients évalués. En 1999, Evans *et al.* ont cherché à différencier les performances à l'EM de patients institutionnalisés versus ambulatoires. Ils ont testé des patients schizophrènes âgés et se sont focalisés sur les patients dont le score total était inférieur à 129. Ils observent que, respectivement, 88% des patients institutionnalisés et 44% des patients ambulatoires, se situent en deçà de ce seuil. Soixante-quatre pour cent de l'échantillon total a un profil de type « sous-cortical ». Lorsque le profil de détérioration « sous-cortical » des patients est précisé selon leur mode de vie, il sont respectivement 59% de ceux institutionnalisés et 73% des ambulatoires. Ces résultats vont dans le sens des études neuropathologiques qui excluent une prévalence de la démence de type

Alzheimer supérieure chez ces patients en comparaison avec la population. Au total, nos résultats sont très superposables à ceux rapportés dans la littérature.

La BREF permet de qualifier la sévérité d'une atteinte des fonctions exécutives et nous semble être un instrument de choix dans l'étude du vieillissement dans la schizophrénie. Dans notre travail, seulement 11 des 82 patients (tous âges confondus) obtiennent un score normal. Autrement dit, les patients schizophrènes ont un syndrome dysexécutif probable à sévère dans 87% des cas. Si l'on considère les patients âgés, ce pourcentage atteint 100% de l'effectif. Parmi ces 23 patients âgés, le syndrome dysexécutif peut être qualifié de sévère pour 16 d'entre eux (70%). Pourtant, nous n'avons trouvé aucune donnée dans la littérature portant sur la BREF dans l'étude du vieillissement dans la schizophrénie.

La symptomatologie positive n'est pas différente dans nos trois catégories d'âge chez les patients tandis que les symptômes négatifs s'aggravent chez les patients d'âge-moyen et âgés comparativement aux patients jeunes.

Putnam *et al.* (1996) ont étudié l'évolution des symptômes positifs et négatifs chez 178 patients institutionnalisés. Ces patients obtiennent des scores moyens, respectivement de 19 et 28, aux échelles positive et négative. Nous reproduisons leurs valeurs pour les symptômes négatifs mais les patients de notre étude (n=31) ont des scores plus importants à l'échelle positive (voir tableau 7, Section 2.1 Analyses additionnelles de ce chapitre). Ils concluent également à une certaine stabilité de la symptomatologie qu'elle soit positive ou négative. Heaton *et al.* (2001) vont dans ce sens, avec une durée de suivi plus longue. D'autres recherches se sont intéressées au « burnout » des symptômes positifs chez les patients schizophrènes. Ce concept fait référence à une baisse substantielle des symptômes positifs avec l'âge au profit d'une augmentation des

symptômes négatifs. Notre échantillon ne remplit pas de tels critères puisque, bien que nous constatons une augmentation de la symptomatologie négative chez les patients d'âge-moyen et âgés comparativement aux jeunes, nous observons une légère augmentation (non significative) des symptômes positifs.

Harvey *et al.* (1998) ont comparé les PANSS de patients hospitalisés en aigu (mais vivant dans la communauté) et de patients en hospitalisation chronique. Bien que plus importante chez les patients institutionnalisés au long cours, la symptomatologie positive persiste chez des patients âgés. Nos résultats vont là dans leur sens. Par contre, ils constatent des différences de symptômes négatifs entre patients institutionnalisés et ambulatoires, ce que nous ne reproduisons pas sur notre échantillon.

Les patients âgés de notre échantillon ont un âge de début des troubles plus tardif que le groupe de patients jeunes. Cette donnée soulève des questions. Ces deux groupes constituent-ils des sous-populations différentes de patients ? Ce résultat reflète-t-il une forme d'oubli des premiers symptômes et traduit-il davantage les premières prises en charge que les premiers symptômes ? Cette différence renvoie-t-elle à la capacité des médecins de diagnostiquer le trouble plus efficacement ? Ou bien encore la médiatisation de la schizophrénie permet-elle aux familles de consulter plus rapidement ? Les données recueillies dans cette étude ne nous permettent pas de répondre à toutes ces interrogations.

Au total, nous n'obtenons pas de différences de symptômes positifs mais une augmentation de l'échelle négative. Ces résultats sont dans l'ensemble cohérents avec la littérature.

Le cadre de vie des patients est un facteur crucial : ceux qui sont institutionnalisés sont davantage atteints sur les plans cognitif et symptomatique que ceux qui ne le sont pas. Nous reproduisons les résultats de la littérature. Harvey *et al.* (1998) ont comparé les performances

cognitives, les capacités d'adaptation et la symptomatologie chez des patients schizophrènes âgés en hospitalisation chronique, aiguë et en maison de retraite. Ils ont constaté des différences spécifiques. Les patients en rechute aiguë ayant vécu la majeure partie de leur vie à l'extérieur d'une institution manifestent moins de difficultés d'adaptation, de troubles cognitifs et de symptômes négatifs que les autres groupes. Parmi les patients dont l'évolution est moins favorable, le facteur le plus discriminant entre ceux qui sont toujours dans un service hospitalier de psychiatrie et ceux qui ont été référés dans une maison de retraite est que dans le premier groupe cité les symptômes positifs sont plus élevés. Enfin, les difficultés d'adaptation constatées chez les patients en maison de retraite sont telles qu'elles suffisent à les discriminer des patients en rechute aiguë. En résumé, les patients en maison de retraite sont les plus atteints sur les plans cognitif, adaptatif et symptomatique.

L'ensemble des études menées vont dans le sens d'une détérioration cognitive plus marquée chez les patients institutionnalisés d'âge-moyen et âgés. Nous répliquons ces données mais restons prudents quant à l'interprétation que nous sommes en mesure d'en faire. En effet, notre étude est multicentrique. La France et le Luxembourg, bien que très proches géographiquement, ont des pratiques institutionnelles différentes. Nous avons donc reconduit notre comparaison des performances des patients d'âge-moyen et âgés français uniquement. Nous reproduisons le même constat qu'en incluant les patients Luxembourgeois : les performances sont significativement plus faibles chez les patients institutionnalisés.

Par ailleurs, les résultats des ANCOVAs sur le seul échantillon de patients ambulatoires vont dans le sens de perturbations même chez des patients ambulatoires d'âge-moyen, ce surtout pour les évaluations impliquant les fonctions exécutives. Mais nous ne pouvons pas conclure pour les groupes âgés car notre effectif de patients est trop faible. En effet, nous n'avons que 2 patients schizophrènes de plus de 65 ans. Ceci nous renseigne néanmoins sur la faible proportion de

patients âgés de notre étude ne vivant pas en institution. Plusieurs interprétations sont envisageables. Cette proportion reflète une réalité, et les patients de plus de 65 ans sont beaucoup plus nombreux en institution ; ou bien, les patients les plus âgés résidant dans la communauté sont en rémission prolongée et par conséquent perdus de vue des services de psychiatrie.

Au total, notre première étude suggère des déficits disproportionnés du fonctionnement cognitif global chez les patients les plus âgés. En effet, les patients jeunes ne sont pas significativement perturbés à ce type d'évaluation comparativement à des sujets témoins. Les tâches faisant appel à des composantes exécutives sont atteintes dès la cinquantaine. Les patients vivant en institution sont davantage touchés. En ce qui concerne la symptomatologie, l'échelle positive de la PANSS n'est pas différente dans nos trois catégories d'âge et les symptômes négatifs sont plus importants chez les patients d'âge-moyen et âgés que chez les jeunes.

Cette étude a porté sur un échantillon important de patients. Ils n'ont été sélectionnés que sur des critères d'âge, de pathologie et de traitement (stabilisé et sans benzodiazépines). Ces données comportent un certain nombre de limites. La principale est de ne mesurer la cognition qu'avec des mesures d'efficacité globale. Nous avons pourtant été confronté à une difficulté : tous les patients schizophrènes après 50 ans n'étaient pas en mesure de réaliser une batterie neuropsychologique complète. Mais, si les déficits cognitifs des patients schizophrènes ont été quantitativement démontrés sur un échantillon européen, qu'en est-il des profils neuropsychologiques ? Existe-t-il des différences qualitatives ? La deuxième étude présentée dans ce travail tente de répondre à ces interrogations en évaluant des patients schizophrènes et des sujets sains de trois groupes d'âge sur les plans mnésiques, exécutifs, de vitesse de traitement et de leur retentissement dans la vie quotidienne.

CHAPITRE 3 :

PROFIL NEUROPSYCHOLOGIQUE CHEZ DES PATIENTS SCHIZOPHRENES JEUNES, D'AGE-MOYEN ET AGES COMPARATIVEMENT A DES TEMOINS

A l'heure actuelle, une majorité des études portant sur la cognition chez le patient schizophrène âgé a utilisé une méthodologie relativement rudimentaire et applicable au plus grand nombre. Dans l'ensemble, les études ont estimé les déficits cognitifs de ces patients sur la base d'échelles globales ne permettant pas de spécifier un profil de fonctionnement cognitif.

Dans cette étude, l'évaluation du fonctionnement cognitif est plus étendue et plus fine que dans la précédente. Nous souhaitons préciser quelles fonctions neuropsychologiques sont atteintes ou au contraire préservées lors du vieillissement associé à la schizophrénie. Ainsi, nous nous sommes intéressés au fonctionnement de différentes formes de mémoire, aux capacités exécutives et à la vitesse de traitement psychomoteur. Enfin, nous avons souhaité connaître le vécu associé à ces éventuelles perturbations cognitives. Autrement dit, nous avons demandé aux participants d'estimer l'impact des troubles cognitifs dans leur vie quotidienne, ce qui, à notre connaissance n'a jamais été fait chez des patients schizophrènes âgés.

Nous formulons à nouveau l'hypothèse selon laquelle les patients obtiendront des scores plus faibles que les témoins des mêmes groupes d'âge à une majorité des évaluations proposées. Nous postulons qu'il y aura un effet du facteur âge, dans le sens d'une diminution des performances avec l'avancée en âge. Toutefois, comme nous l'avons évoqué, les fonctions cognitives à l'étude ne sont pas unitaires. Nous conjecturons, en terme de processus mnésiques, que ceux mis en jeu lors de tâches en mémoire immédiate et de reconnaissance seront moins perturbés que ceux en rappel et à long terme. Nous ne nous attendons pas à un effet particulier du type de matériel. En

ce qui concerne les fonctions exécutives et la vitesse de traitement psychomoteur, nous pensons que tous les processus seront diminués avec l'âge. Enfin, nous posons la question d'un vieillissement pathologique chez les patients schizophrènes pour les trois grandes fonctions à l'étude mais ne formulons pas d'hypothèses précises quant aux tâches qui pourraient être concernées par ce type de vieillissement. Autrement dit, nous souhaitons répondre aux questions suivantes : les performances de patients schizophrènes d'âge-moyen et âgés à une batterie neuropsychologique attestent-elles d'un vieillissement pathologique ? Si tel est le cas, ce déficit est-il généralisé ou spécifique à certains domaines ? Lesquels ? (voir figure 15).

Hypothèses de travail (Etude 2)

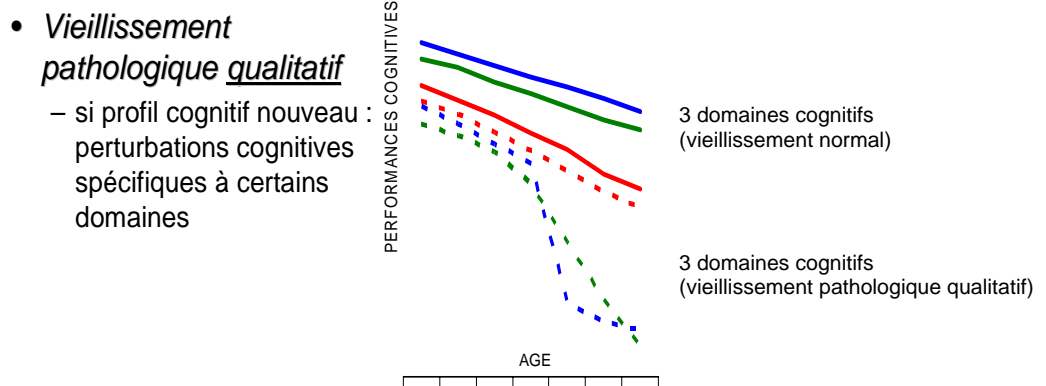


Figure 15 : représentation schématique de notre hypothèse de travail pour le fonctionnement neuropsychologique

1. POINTS METHODOLOGIQUES PARTICULIERS

1.1 Centres

Parmi les centres cités dans le tableau 3 (Deuxième partie : Méthodologie Générale), l'Hôpital Intercommunal à Sainte-Marie aux Mines et l'hôpital de jour du Centre Hospitalier Universitaire de Reims n'ont pu inclure de patients à même de réaliser la batterie neuropsychologique complète.

1.2 Participants

1.2.1 Patients souffrant de schizophrénie

64 patients ont été recrutés pour cette étude.

Trente-trois d'entre eux reçoivent des antipsychotiques typiques (flupenthixol, haloperidol, lévomépromazine, zuclopenthixol), 15 des antipsychotiques atypiques (amisulpride, carpipramine, olanzapine, risperidone), ils sont 10 à prendre une combinaison de deux antipsychotiques (typique et atypique), 2 n'ont aucun traitement, et nous n'avons pas encore pu recueillir l'information pour 5 patients.

1.2.2 Sujets sains

Le groupe de sujets témoins est identique à celui présentés dans le précédent chapitre de cette partie (N=65).

Il n'y a pas de différence d'âge ($p > 0,05$) entre les sujets sains et les patients souffrant de schizophrénie, ce pour chacune des trois catégories d'âge. En ce qui concerne le sexe, la parité hommes / femmes est respectée entre les témoins et les patients de chaque catégorie d'âge (pourcentages identiques pour les groupes jeunes et d'âge-moyen ; il y a plus de femmes âgées

dans le groupe témoin que dans le groupe de patients mais cette différence n'est pas significative ($p < 0,05$). Pour le nombre d'années d'études, nous obtenons un niveau équivalent entre patients et témoins jeunes et âgés ($p > 0,05$), par contre les deux groupes d'âge-moyen différent ($p < 0,01$). Les patients obtiennent des QIs inférieurs aux témoins ($p < 0,0001$). Les données démographiques et cliniques sont présentées dans le tableau 11.

| | SCZ | | | TEM | | |
|--------------------------|-------------|--------------|--------------|----------------|-------------|-------------|
| | Jeune | Age-moyen | Agés | Jeune | Age-moyen | Agés |
| Effectif | 20 | 32 | 12 | 20 | 27 | 18 |
| Age | 33,1(6,5) | 55,2(4,0) | 69,1(4,7) | 33,5(4,6) | 57,4(4,4) | 72,0(6,8) |
| Etendue | 22 - 79 ans | | | 25 - 89 ans | | |
| Sexe masculin (%) | 75 | 59 | 33 | 75 | 59 | 11 |
| Sexe F / H | 5 / 15 | 13 / 19 | 8 / 4 | 5 / 15 | 11 / 16 | 16 / 2 |
| Niveau d'études (années) | 10,4(2,6) | 9,6(2,4) | 8,1(1,4) | 10,9(1,3) | 11,2(2,1) | 9,4(1,9) |
| QIT | 85,0(13,0) | 86,2(13,0) | 87,9(9,7) | 91,2(10,6) | 101,9(10,3) | 105,7(15,1) |
| QIV | 82,7(11,6) | 81,6(17,7) | 77,8(16,0) | 88,6(8,5) | 102,3(12,4) | 110,1(16,8) |
| QIP | 90,9(15,2) | 90,5(11,9) | 99,5(12,7) | 97,0(16,8) | 113,1(12,6) | 101,4(15,7) |
| Début maladie (âge) | 22,7(4,3) | 27,0(7,5) | 29,0(7,6) | Non applicable | | |
| Durée maladie (années) | 10(5,5) | 27,7(9,1) | 39,5(11,9) | | | |
| PANSS | | | | | | |
| Echelle totale | 80,0(30,0) | 87,4(21,2) | 96,0(21,7) | | | |
| Echelle positive | 17,8(8,4) | 19,2(8,5) | 18,4(7,8) | | | |
| Echelle négative | 21,4(8,4) | 23,2(6,9) | 27,3(8,4) | | | |
| Echelle générale | 40,8(16) | 45,0(11,4) | 48,9(12,6) | | | |
| Eq / CPZ (mg/jour) | 143,4(84,7) | 213,7(191,2) | 116,4(157,4) | | | |
| Typiques (%) | 55 | 47 | 60 | | | |
| Ambulatoires (%) | 100 | 46,9 | 16,7 | | | |

Tableau 11 : moyennes (écart-types) des caractéristiques sociodémographiques et cliniques pour le groupe de patients schizophrènes (SCZ) et du groupe de sujets témoin (TEM).

Le niveau d'efficacité intellectuelle des sujets a été testé à l'aide de la version abrégée de la WAIS-R ((Wechsler, 1989) proposée par Silverstein (1982): subtest d'arrangement d'images, des cubes, de vocabulaire et d'arithmétique). Nous retenons les scores du quotient intellectuel total (QIT), de quotient intellectuel verbal (QIV) et de quotient intellectuel de performance (QIP). Les posologies de antipsychotiques sont converties en équivalence chlorpromazine (Eq / CPZ) (Calanca *et al.* ; 1997 ; Woods, 2003). Le sexe, le traitement par antipsychotiques typiques et les patients ambulatoires sont exprimés en pourcentage (%).

1.3 Batterie neuropsychologique

1.3.1 Efficience globale

Le MMSE, l'Echelle de démence de Mattis, le test de l'horloge et la BREF ont été présentés dans l'étude 1 (voir descriptifs au Chapitre 2 Section 1.3 Estimation du fonctionnement cognitif global).

1.3.2 Fonctions mnésiques

Mémoire à court terme : tâche d'empan de chiffres

La tâche d'empan de chiffres est extrêmement répandue pour évaluer la mémoire de travail verbale. Des séries croissantes de chiffres sont présentées au patient qui doit les rappeler dans l'ordre de présentation. Les items sont présentés auditivement par l'expérimentateur au rythme d'1 toutes les 2 secondes. Le rappel est oral. Nous avons utilisé la tâche d'empan disponible dans la double tâche de Baddeley.

Mémoire verbale : apprentissage et rétention (Mémoire Logique, échelle clinique de mémoire de Wechsler - 3^{ième} édition, 2001)

Dans le sous-test « Mémoire Logique » de la MEM-III (échelle clinique de mémoire de Wechsler - troisième édition, 2001), deux histoires courtes (A et B) sont présentées oralement au sujet, qui doit les rappeler immédiatement après les avoir entendues. La seconde histoire est relue puis évaluée une deuxième fois. Un rappel différé est réalisé après un délai de 25 minutes et, l'épreuve s'achève par un test de reconnaissance.

Nous nous sommes intéressés aux scores suivants : la note totale d'items I (somme des items rappelés en rappel immédiat), le pourcentage de rétention (s'obtient par le calcul suivant : ((note totale des items rappelés en rappel différé) / (note totale des items rappelés en rappel immédiat + note des items rappelés en rappel différé au deuxième rappel de la deuxième histoire) x 100) et le score de reconnaissance. Nous avons retenu les scores bruts.

Mémoire visuelle : la figure complexe de Rey (Osterreith, 1944)

Elle permet d'évaluer les troubles de l'organisation perceptuelle et de mémoire visuelle. Le modèle de la figure complexe de Rey est présenté au participant. Il s'agit pour lui de la recopier puis de la reproduire de mémoire. Pour la copie et le rappel, nous avons retenu les scores d'exactitude. Nous avons attribué un type de copie selon le manuel (Osterreith, 1944). Le délai pour le rappel de mémoire est de 30 minutes. L'encart 4 reprend la cotation qualitative (types de copie) et quantitative (correction de la figure) et une description des différents types de copies.

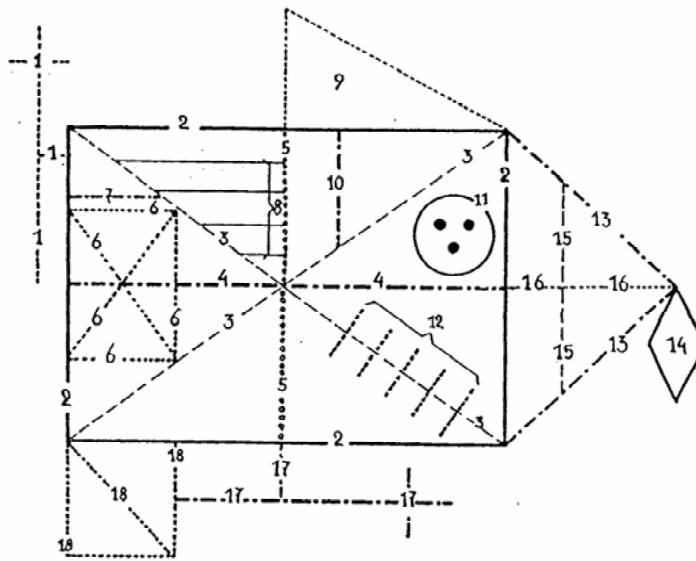
Nous avons calculé un pourcentage de rétention selon la formule suivante :

$$\% \text{ de rétention} = \text{score en rappel} / \text{score en copie}$$

Encart 4 Figure complexe de Rey

Correction de la figure

- Unité correcte bien placée : 2 points
- Unité correcte mal placée : 1 point
- Unité déformée ou incomplète bien placée : 1 point
- Unité déformée ou incomplète mal placée : 1/2 point
- Unité méconnaissable ou absente : 0 point



Types de copie

- I : Construction sur l'armature (début : grand rectangle)
- II : Détails englobés dans l'armature (début : détails touchant le gr. rectangle)
- III : Contour général (pas de différenciation du rectangle)
- IV : Juxtaposition de détails (progression de proche en proche)
- V : Détails sur fond confus (pas de reconnaissance du modèle, mais qq détails)
- VI : Réduction à un schème familier (maison, bateau, poisson, bonhomme)
- VII : Gribouillage (aucune reconnaissance du modèle ou des détails)

1.3.3 Fonctions exécutives

Wisconsin Card Sorting Test - M (WCST, version modifiée de Nelson, 1976)

Il s'agit d'un test au cours duquel le sujet doit élaborer et maintenir une règle, tout en inhibant d'autres schémas de réponses. Ce test comprend un ensemble de 4 cartes de référence et un paquet de 128 cartes-réponses avec des dessins variant sur 3 dimensions (couleur, forme et nombre) où aucune des 4 cartes-stimulus sont identiques sur ces dimensions. Dans la version standard (Heaton, 1981, 1993), les dessins des cartes-stimulus sont (allant de gauche à droite) : 1 triangle rouge, 2 étoiles vertes, 3 croix jaunes, et 4 cercles bleus. Pour leur part, les cartes-réponses consistent en 2 paquets de 64 cartes comprenant toutes les combinaisons possibles quant aux 3 attributs. Le participant a pour consigne de placer chaque carte-réponse sous une des cartes de référence à l'endroit qu'il considère correct et, après chaque réponse, l'expérimentateur lui indique si l'essai est bon ou mauvais, aucune autre directive n'étant donnée tout au long du test. Initialement, le participant doit agencer selon la couleur, mais après 10 réponses correctes consécutives, cette règle change pour la forme et subséquentement pour la dimension « nombre ». Le test continue jusqu'à ce que ce dernier ait complété les 6 catégories ou lorsque les 128 cartes ont été utilisées. La durée moyenne est d'environ 20 minutes. Les cartes-stimulus et réponses peuvent s'associer sur plus d'une dimension. Ainsi, un assortiment correct n'est pas toujours sans équivoque.

Nous avons utilisé une version modifiée du WCST proposée par Nelson (1976). Elle diffère de la version standard sur 3 points : (i) toutes les cartes ambiguës ont été enlevées ; (ii) les changements de catégories surviennent après 6 réponses correctes ; (iii) le changement de catégorie est annoncé explicitement au sujet ; (iv) les règles pertinentes pour les 2 premières catégories de classement ne sont plus imposées par l'expérimentateur mais sont déterminées par

les choix réalisés par le sujet ; (v) dans le but d'éviter de considérer comme persévératives des erreurs qui pourraient découler de problèmes mnésiques, seuls les classements effectués en fonction d'une catégorie qui était incorrecte à l'essai immédiatement précédent sont qualifiées de persévératifs. Ces modifications ont été apportées afin de rendre le test plus facile et moins stressant pour les participants et obtenir plus de clarté quant à la catégorisation des erreurs commises. Les 4 mêmes cartes de référence sont utilisées et, du fait de l'élimination de toutes les cartes-réponses qui partageaient plus d'un attribut avec la carte-stimulus, 2 paquets de 24 cartes demeurent.

Nous mesurons le nombre de catégories identifiées par le sujet, le nombre d'erreurs persévératives et le nombre d'erreurs totales.

Exemple de cotation des erreurs : le sujet a identifié la catégorie « couleur ». Après 6 bonnes réponses, l'expérimentateur lui demande de trouver une nouvelle règle de classement. Si le sujet répond à nouveau selon le critère « couleur », cela est comptabilisé comme une erreur. Si, par contre, suite à cette erreur, il recommence à jouer selon le critère « couleur », il s'agit d'une erreur persévérative.

Trail Making Test (TMT, Reitan, 1958)

Le TMT est une épreuve psychomotrice de prospection visuelle permettant d'explorer les capacités attentionnelles. Il comprend deux parties A et B.

La partie A est décrite dans la section 1.3.4 Vitesse de traitement psychomoteur.

La partie B est plus complexe que la première et consiste à relier alternativement dans l'ordre croissant des chiffres et des lettres. Nous avons mesuré le temps nécessaire à la réalisation de chaque partie et le nombre d'erreurs commises.

Fluences verbales

Les épreuves de fluence consistent en la production dans un temps limité du plus possible de mots répondant à un critère sémantique (par exemple les noms d'animaux) ou formel (alphabétique) c'est à dire phonologique et orthographique (par exemple les mots commençant par "p"), (Cardebat *et al.*, 1990). Nous avons choisi le Set Test, un test d'évocation lexicale sémantique (Isaacs et Akhtar, 1972) qui connaît un regain d'intérêt grâce à l'étude PAQUID, (Dartigues *et al.*, 1991). Il s'agit de produire le plus grand nombre possible de noms de couleurs, d'animaux, de fruits et de villes en 15 secondes

Nous avons également évalué la fluence phonologique, en 1 minute, à l'aide de la lettre « m » (Thuillard et Assal, 1991).

Double tâche de Baddeley (Baddeley, 1996)

La capacité à réaliser différentes tâches simultanément a été examinée en utilisant un paradigme de double tâche (Greene *et al.*, 1995). Celle-ci est composée d'une tâche de rappel oral sériel de séquences de chiffres, et d'une tâche de barrage consistant à cocher des cases successivement le long d'un chemin erratique. Chaque sujet a été testé à son propre niveau d'empan. Une telle procédure a l'avantage d'ajuster le niveau de difficulté aux capacités de chacun. L'empan de chiffres à l'endroit a été mesuré à l'aide de listes dont la longueur augmente, avec trois listes pour chaque longueur, la première commençant à trois items. Les séries sont lues au rythme d'un item par seconde. Un essai s'arrête lorsque le sujet n'a pas pu répéter correctement deux listes. Nous avons veillé à ce que la mesure ne soit pas contaminée par la distraction. La tâche de poursuite motrice consiste à cocher le plus de cases possible pendant le temps imparti. Dans la condition simple, le sujet est testé pour chaque tâche séparément pendant 2 minutes. Dans la condition double, les sujets doivent répéter les séquences de chiffres dans leur ordre correct et

simultanément mettre des croix dans les cases, pendant 2 minutes. Les scores ont été calculés au prorata des listes correctement répétées et du nombre de cases marquées, chaque score étant obtenu pour chaque condition de la tâche.

1.3.4 Vitesse de traitement psychomoteur

Code (WAIS-R)

Le Code est un test performance de l'échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes. Il s'agit pour le participant de copier les symboles correspondant à des chiffres selon une clé, le plus rapidement possible. Il évalue la vitesse de traitement cognitif. Nous avons réduit le temps imparti à 30 secondes.

Le TMT est une épreuve psychomotrice de prospection visuelle permettant d'explorer les capacités attentionnelles. Il comprend deux parties A et B. Dans la partie A, la tâche proposée au sujet est relativement simple. Il s'agit de relier des nombres dans l'ordre croissant.

Condition simple de poursuite motrice (double tâche de Baddeley), voir aussi le descriptif complet de la tâche à la section 1.3.3 Fonctions exécutives.

La tâche de poursuite motrice consiste à cocher le plus de cases possible pendant le temps imparti. Dans la condition simple, le sujet est testé pour chaque tâche séparément pendant 2 minutes.

1.3.5 Répercussions dans la vie quotidienne

Cognitive Difficulties Scale (CDS, MacNair et Kahn, 1972)

L'impact des troubles cognitifs dans la vie quotidienne des patients a été évalué à l'aide de l'échelle de difficultés cognitives (Cognitive Difficulties Scale). Ce questionnaire est complété par le sujet lui-même (auto-questionnaire).

Le tableau 12 présente un récapitulatif des tests neuropsychologiques employés.

| Domaine | Test |
|--|--|
| Efficiences globale | WAIS-R ; MMSE ; test de l'horloge ; Echelle de Démence de Mattis et BREF |
| Fonctions exécutives | Wisconsin card Sorting Test-erreurs Persévératives (WCST); TMT B ; fluences catégorielles (Set Issacs) et littérale (lettre M) |
| Mémoire verbale : apprentissage et rétention | Histoires Logiques de la MEM-III |
| Mémoire non verbale : rétention | Rappel différé de la figure complexe de Rey |
| Vitesse psychomotrice | Trail Making Test partie A ; Code ; Condition simple de poursuite motrice (double tâche de Baddeley) |
| Visuo-construction | Copie de la figure complexe de Rey |
| Vie quotidienne | Cognitive Difficulties Scale (CDS) |

Tableau 12 : récapitulatif des tests neuropsychologiques employés.

1.4 Analyses statistiques

Afin d'identifier ou non une diminution disproportionnée de performances liée à l'âge chez les patients, l'analyse de variance (ANOVA) à deux facteurs a été retenue : un facteur *âge* et un facteur *pathologie*. Le facteur *âge* comprend trois modalités : jeune (âge inférieur à 40 ans), âge-

moyen (âge compris entre 50 et 64 ans) et âgé (au-delà de 65 ans). Le facteur pathologie est composé de deux modalités : témoins et patients schizophrènes. Comme dans la première étude, le niveau d'études n'est pas homogène entre tous les groupes de patients et de témoins et il est corrélé avec certaines variables cognitives. Pour les participants à cette étude, nous avons estimé le quotient intellectuel (QI). Ce dernier, surtout dans sa composante verbale (QIV), est corrélé au niveau d'études. De ces deux variables, le QIV différencie davantage les patients des témoins. Nous avons opté pour les conditions les plus drastiques et avons donc pris en compte le facteur QIV comme co-variable et réalisé des analyse de covariance (ANCOVAs) systématiques. Pour ces analyses, nous avons corrigé le seuil $\alpha = 0,002$ (0,05 / 24).

2. RESULTATS

Le tableau 13 présente les comparaisons de moyennes (écart-types) des scores aux évaluations cognitives des patients souffrant de schizophrénie (SCZ) et des sujets sains (TEM) par groupe d'âge.

| | JEUNE | | | | AGE-MOYEN | | | | AGE | | | |
|------------------------|----------------|----------------|------|-------------------|----------------|----------------|------|-------------------|-----------------|----------------|--------|-------------------|
| | SCZ | TEM | t | p | SCZ | TEM | t | p | SCZ | TEM | t | p |
| Effectifs | 20 | 20 | | | 32 | 27 | | | 12 | 18 | | |
| MMSE | 27,3 (2,3) | 28,3 (1,4) | 1,84 | NS | 26,4 (2,2) | 28,9 (1,1) | 5,30 | <0,0001 | 23,8 (2,9) | 29,1 (0,9) | -7,11 | <0,0001 |
| Horloge | 6 (1,3) | 6,8 (0,7) | 2,43 | 0,02 | 5,0 (1,8) | 6,8 (0,4) | 4,86 | <0,0001 | 4,5 (1,7) | 6,2 (0,9) | -3,70 | <0,001 |
| EM Total | 136,7 (4,4) | 141,4 (1,6) | 4,51 | <0,0001 | 129,2 (9,4) | 141,2 (2,5) | 6,20 | <0,0001 | 112,7 (10,3) | 140,7 (2,2) | -10,39 | <0,0001 |
| BREF | 15,3 (2,0) | 17,6 (0,7) | 5,04 | <0,0001 | 12,9 (3,4) | 17,8 (1,3) | 7,06 | <0,0001 | 11,5 (4,4) | 16,3 (1,7) | -4,22 | <0,001 |
| Fig. Rey copie | 34,5 (2,9) | 65,6 (0,9) | 1,68 | NS | 30,8 (6,5) | 35,4 (0,9) | 3,64 | <0,001 | 26,9 (9,1) | 33,6 (3,3) | -2,87 | 0,009 |
| Fig. Rey RD | 17,4 (7,9) | 23,1 (0,9) | 2,47 | 0,02 | 9,5 (4,9) | 18,4 (5,9) | 6,34 | <0,0001 | 7,6 (6,8) | 11,2 (7,2) | -1,34 | NS |
| Fig. Rey % rét. | 50,0 (21,2) | 64,6 (17,8) | 2,37 | 0,02 | 31,0 (14,6) | 52,1 (16,6) | 4,80 | <0,0001 | 26,9 (24,2) | 32,2 (19,7) | 0,75 | NS |
| Histoires RI | 32,6 (14,0) | 52,8 (8,5) | 5,47 | <0,0001 | 30,6 (11,4) | 47,0 (8,1) | 6,21 | <0,0001 | 18,6 (12,7) | 39,8 (10,1) | -4,57 | <0,001 |
| Histoires RD | 19,6 (10,0) | 33,7 (5,7) | 5,44 | <0,0001 | 17,1 (9,3) | 29,8 (5,7) | 6,14 | <0,0001 | 8,3 (5,7) | 24,5 (8,8) | -4,76 | <0,0001 |

(Tableau 13 suite)

| | JEUNE | | | | AGE-MOYEN | | | | AGE | | | |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-------|-------------------|------------------|-----------------|-------|-------------------|-----------------|-----------------|-------|-------------------|
| | SCZ | TEM | t | p | SCZ | TEM | t | p | SCZ | TEM | t | p |
| Effectifs | 20 | 20 | | | 32 | 27 | | | 12 | 18 | | |
| Histoires RECO | 23,2 (2,9) | 27,0 (1,8) | 4,92 | <0,0001 | 21,8 (4,3) | 26,0 (2,0) | 4,63 | <0,0001 | 20,4 (3,4) | 24,4 (3,0) | -2,90 | 0,008 |
| Histoires % rét. | 80,1 (17,0) | 89,5 (6,4) | 2,39 | 0,02 | 70,4 (17,7) | 87,1 (7,7) | 4,47 | <0,0001 | 42,9 (31,3) | 83,9 (15,9) | -4,44 | <0,001 |
| Empan | 5,1 (1,1) | 5,8 (0,9) | 2,25 | 0,03 | 5,2 (0,9) | 5,7 (1,0) | 1,84 | NS | 4,6 (0,8) | 5,2 (0,9) | -1,88 | NS |
| TSE | 65,6 (27,9) | 69,8 (24,9) | 0,50 | NS | 59,9 (22,8) | 71,6 (23,3) | 1,95 | NS | 54,9 (27,1) | 71,1 (20,4) | -1,87 | NS |
| WCST cat. | 5,9 (0,2) | 6,0 (0) | 1,00 | NS | 5 (1,7) | 5,9 (0,6) | 2,64 | 0,01 | 3,5 (1,6) | 5,7 (0,6) | 5,22 | <0,0001 |
| WCST Persév. | 0,4 (0,9) | 0,1 (0,4) | -1,36 | NS | 3,4 (3,7) | 0,4 (0,8) | -4,12 | <0,001 | 5,73 (3,0) | 0,41 (0,6) | 7,06 | <0,0001 |
| TMT B temps | 154,9 (84,9) | 68,5 (19,9) | -4,43 | <0,0001 | 283,2 (208,6) | 85,5 (26,7) | -4,88 | <0,0001 | 452 (250,2) | 119,3 (58,2) | 5,46 | <0,0001 |
| Fluence M | 10,3 (3,9) | 16,9 (4,9) | 4,59 | <0,0001 | 8,5 (5,4) | 13,1 (4,3) | 3,55 | <0,001 | 5,3 (2,8) | 9,9 (5,0) | -2,52 | 0,02 |
| Set Isaacs | 29,1 (8,9) | 44,1 (7,3) | 5,07 | <0,0001 | 29,0 (8,5) | 38,5 (6,3) | 4,77 | <0,0001 | 22,2 (4,9) | 36,6 (6,1) | -6,59 | <0,0001 |
| TDE | 52,2 (27,4) | 61,7 (26,1) | 1,12 | NS | 56,4 (26,4) | 64,1 (28,9) | 1,06 | NS | 62,2 (26,6) | 67,6 (17,9) | -0,66 | NS |
| TDM | 119,7 (27,1) | 164,8 (27,3) | 4,77 | <0,0001 | 103,4 (37,1) | 153,9 (32,6) | 5,49 | <0,0001 | 49 (23,9) | 130,8 (25,3) | -8,86 | <0,0001 |
| TMT A | 58,4 (16,5) | 32,0 (10,3) | -6,04 | <0,0001 | 72,5 (25,2) | 37,1 (8,4) | -6,98 | <0,0001 | 140,1 (65,4) | 49,6 (19,8) | 5,50 | <0,0001 |
| TSM | 139,4 (29,6) | 181,9 (26,5) | 4,27 | <0,001 | 116,3 (35,7) | 169,4 (32,5) | 5,94 | <0,0001 | 60,8 (26,1) | 148,7 (32,9) | -7,76 | <0,0001 |
| Code | 14,4 (3,6) | 21,9 (2,9) | 7,20 | <0,0001 | 9,9 (3,0) | 18,3 (2,8) | 11,02 | <0,0001 | 6,1 (3,0) | 13,7 (3,4) | -6,17 | <0,0001 |
| CDS | 56,5 (4,5) | 41,2 (4,5) | -2,83 | 0,007 | 59,0 (3,8) | 42,9 (3,8) | -3,48 | <0,001 | 70,9 (7,5) | 37,6 (4,7) | 2,65 | 0,01 |

Tableau 13 : comparaisons de moyennes (écart-types) des scores aux évaluations cognitives des patients souffrant de schizophrénie (SCZ) et des sujets sains (TEM) par groupe d'âge.

MMSE : Mini Mental State Examination ; EM Total : Score total à l'Echelle de Démence de Mattis ; BREF : Batterie Rapide d'Efficiency Frontale ; Fig. Rey copie : score à la copie de la figure complexe de Rey ; Fig. Rey RD : score au Rappel Différé de la figure complexe de Rey ; Fig. Rey % rét. : pourcentage de rétention de la figure complexe de Rey ; Histoires RI : score total de Rappel Immédiat des histoires logiques de la batterie de mémoire de Wechsler ; Histoires RD : score total de Rappel Différé des histoires logiques de la batterie de mémoire de Wechsler ; Histoires RECO : score total de Reconnaissance des histoires logiques de la batterie de mémoire de Wechsler ; Histoires % rét. : pourcentage de rétention des histoires logiques de la batterie de mémoire de Wechsler ; TSE (Tâche simple d'empan) : pourcentage de séries de chiffres correctement répétées en 2 minutes en condition de simple tâche ; WCST cat. : nombre de catégories identifiées au Wisconsin Card Sorting Test ; WCST Persév. : nombre d'erreurs persévératives au Wisconsin Card Sorting Test ; TMT B: temps de réalisation en secondes de la partie B du Trail Making Test ; TDM (Tâche double motrice) : nombres de cases cochées en 2 minutes en condition de double tâche ; TDE (Tâche double d'empan) : pourcentage de séries de chiffres correctement répétées en 2 minutes en condition de double tâche ; TMT A: temps de réalisation en secondes de la partie A du Trail Making Test ; Tâche simple d'empan : pourcentage de séries de chiffres correctement répétées en 2 minutes en condition de double tâche ; CDS : Cognitive Difficulties Scale.

Les résultats des analyses sont présentés par fonctions cognitives. Nous commençons par l'efficacité globale, continuons par la mémoire, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement psychomoteur. Dans un dernier point, nous abordons la plainte associée aux difficultés cognitives sur la vie quotidienne.

2.1 Efficacité globale

Pour le MMSE, nous observons une différence entre les patients et les témoins ($p < 0,001$) : les patients ont des scores plus bas que les témoins. Nous ne constatons pas d'effet du facteur âge ($p > 0,002$). Il n'y a pas d'interaction entre le facteur âge et le facteur pathologie ($p > 0,002$).

Pour le test de l'horloge, il y a un effet significatif de la pathologie ($p < 0,001$) : les patients sont plus en difficulté pour réaliser la tâche que les témoins. Le facteur âge est également significatif ($p < 0,0001$) : les performances diminuent avec l'âge. Nous n'observons pas d'interaction entre les deux facteurs ($p > 0,002$).

Pour le score total de l'EM, il y a un effet de la pathologie : les patients sont plus atteints que les témoins ($p < 0,0001$). Nous observons un effet de l'âge : les performances se détériorent avec l'âge ($p < 0,0001$). Il y a une interaction entre le facteur âge et le facteur pathologie ($p < 0,0001$). Les analyses *post hoc* montrent que l'interaction est liée au fait que la différence de performances entre patient et témoin est plus marquée dans les groupes âgés. Chez les témoins, il n'y a pas de différences significatives entre les trois catégories d'âge pour cette variable ($p > 0,05$). Chez les

patients, les âgés sont moins bons que ceux d'âge-moyen, eux-mêmes inférieurs aux jeunes ($p < 0,0001$).

Pour la BREF, nous observons une différence entre les patients et les témoins ($p < 0,0001$) : les patients ont des scores plus bas que les témoins. Le facteur âge n'est pas significatif ($p > 0,002$) : les performances diminuent avec l'âge. Il n'y a pas d'interaction entre les deux facteurs ($p > 0,002$).

Au total, nous obtenons un effet de la pathologie à toutes les variables mesurant l'efficacité globale dans le sens d'une diminution des performances. Il y a un impact de l'âge pour le test de l'horloge et le score total de l'EM. Nous observons une interaction pour le score total de l'EM.

2.2 Fonctions mnésiques

Pour la tâche d'empan, nous observons une différence entre les patients et les témoins : les patients répètent des séries de chiffres moins longues que les témoins. Nous ne constatons pas d'effet du facteur âge ni d'interaction entre les deux facteurs ($p > 0,002$). Pour la condition simple d'empan de la double tâche de Baddeley, nous n'observons pas d'effets de la pathologie ni de l'âge et d'interaction entre les deux facteurs ($p > 0,002$).

Pour la copie de la figure complexe de Rey, nous n'obtenons pas de différences entre patients et témoins ($p > 0,002$). Le facteur âge est significatif ($p < 0,01$) : les performances se détériorent avec

l'âge. Il n'y a pas d'interaction entre le facteur âge et le facteur pathologie pour ces deux variables ($p > 0,002$).

Pour le rappel différé de la figure complexe de Rey, nous observons un effet significatif du facteur pathologie ($p < 0,001$) : les patients rappellent moins d'éléments de la figure que les témoins. Le facteur âge est également significatif ($p < 0,0001$) : les performances se détériorent avec l'âge. Il n'y a pas d'interaction entre le facteur âge et le facteur pathologie pour ces deux variables ($p > 0,002$).

Si l'on considère le pourcentage de rétention de la figure complexe de Rey, les résultats sont identiques à ceux observés pour le rappel différé de la figure (voir ci-dessus).

Pour les rappels immédiat et différé des histoires (MEM-III), nous observons un effet significatif du facteur pathologie ($p < 0,0001$) : les patients schizophrènes rappellent moins d'éléments des histoires que les témoins. Le facteur âge est également significatif ($p < 0,0001$) : les performances se détériorent avec l'âge. Il n'y a pas d'interaction entre le facteur âge et le facteur pathologie pour ces deux variables ($p > 0,002$).

Pour la reconnaissance de ces mêmes histoires, nous n'observons pas d'effet de la pathologie ($p < 0,01$). Il n'y a pas d'effet de l'âge ni d'interaction pour cette variable ($p > 0,002$).

Si l'on considère le pourcentage de rétention des histoires, nous obtenons un effet significatif de la pathologie ($p < 0,001$) puisque les patients oublient davantage d'éléments des histoires que les témoins. Il y a un effet de l'âge ($p < 0,001$) : les performances se détériorent avec l'âge. Nous n'observons pas d'interaction entre les deux facteurs ($p > 0,002$).

Les figures 16 et 17 représente les moyennes (erreurs-type) pour les rappels différés en mémoire verbale et visuelle.

Au total, les analyses portant sur les fonctions mnésiques montrent que toutes les variables évaluant la mémoire sont toutes affectées par le facteur pathologie à l'exception de l'épreuve de reconnaissance. Il y a un effet de l'âge pour toutes les tâches de rappel (figure de Rey, rappel immédiat, différé et pourcentage d'oubli de la MEM-III). La reconnaissance et l'empan ne sont pas influencés par l'âge. Enfin, nous n'observons aucune interaction pour les tâches mnésiques.

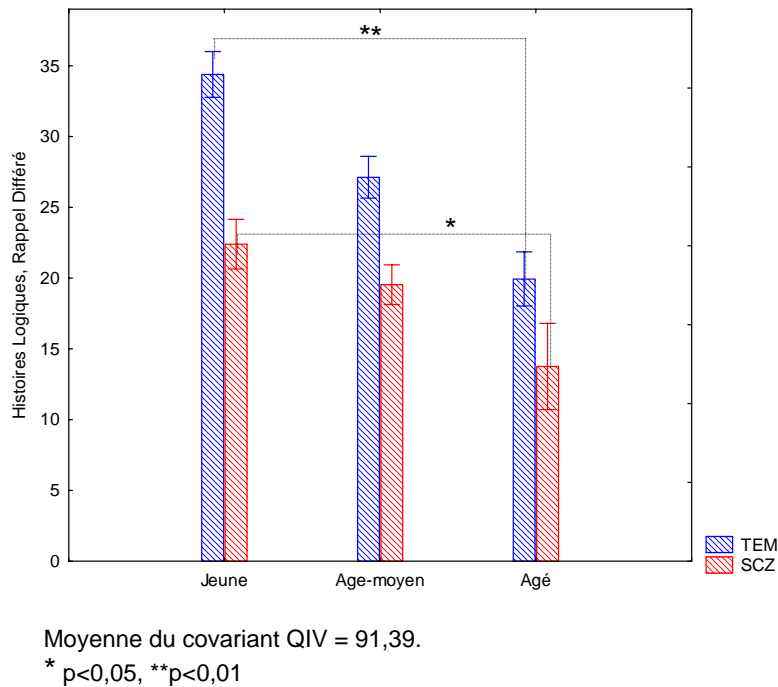


Figure 16 : moyennes (erreurs-type) pour le rappel différé des histoires.

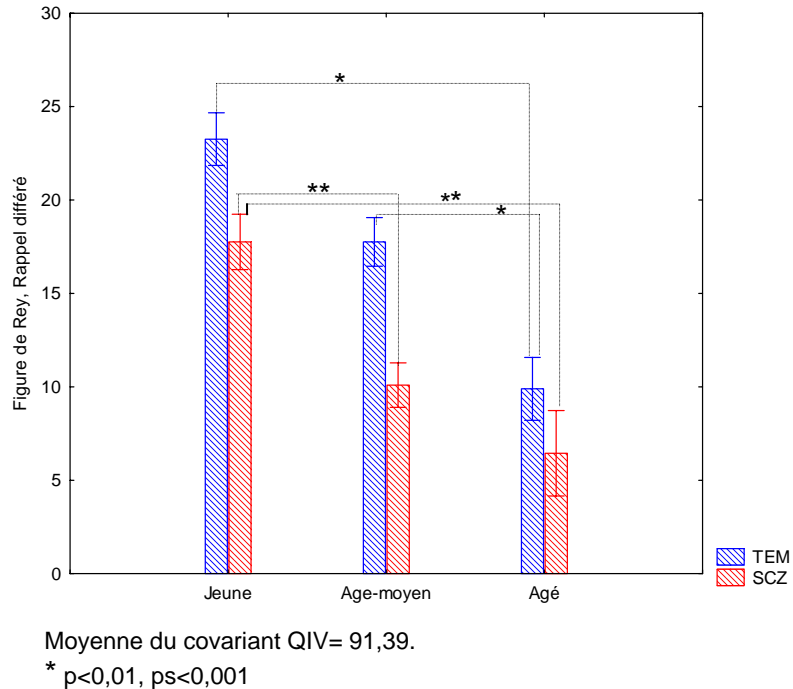


Figure 17 : moyennes (erreurs-type) pour le rappel différé de la figure de Rey.

2.3 Fonctions exécutives

Pour le WCST (nombres de catégories et d'erreurs persévératives), nous observons un effet significatif du facteur pathologie ($p \leq 0,002$) : les patients identifient moins de catégories et font plus d'erreurs persévératives que les témoins. Le facteur âge est également significatif ($p < 0,0001$) : le nombre de catégories diminuent avec l'âge tandis que le nombre d'erreurs persévératives augmente avec l'âge. Il y a une interaction entre le facteur âge et le facteur pathologie ($p \leq 0,002$). Pour le nombre de catégories, les analyses *post hoc* montrent que l'interaction est liée au fait que la différence de nombre d'erreurs persévératives entre les patients et les témoins est plus marquée dans les groupes de sujets d'âge-moyen et âgés. Chez les témoins, ce nombre d'erreurs n'est pas différent dans les trois catégories d'âge ($p > 0,05$). Chez les

patients, plus la moyenne d'âge des groupes augmente, plus le nombre d'erreurs persévératives est important ($p < 0,04$). Pour le nombre d'erreurs persévératives, les analyses *post hoc* montrent que l'interaction est liée au fait que le nombre d'erreurs persévératives entre les patients et les témoins est plus marqué dans les groupes de sujets d'âge-moyen et âgés que dans les groupes jeunes. Chez les témoins, ce nombre d'erreurs n'est pas différent dans les trois catégories d'âge ($p > 0,05$). Chez les patients, plus la moyenne d'âge des groupes augmente, plus le nombre d'erreurs persévératives est important ($p < 0,01$).

Les figures 18 et 19 illustrent les moyennes (erreurs-type) pour le nombre de catégories et d'erreurs persévératives au WCST.

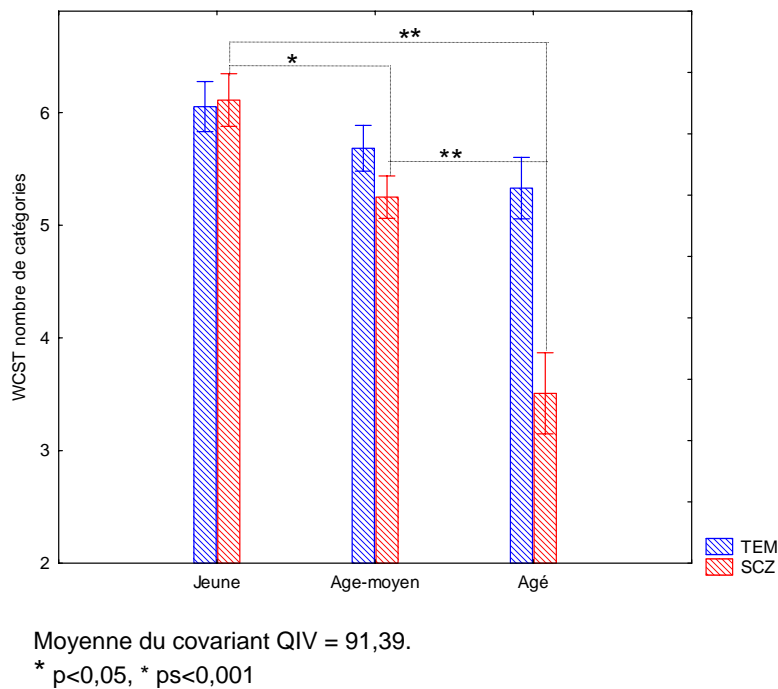


Figure 18 : moyennes (erreurs-type) pour le nombre de catégories identifiées au WCST.

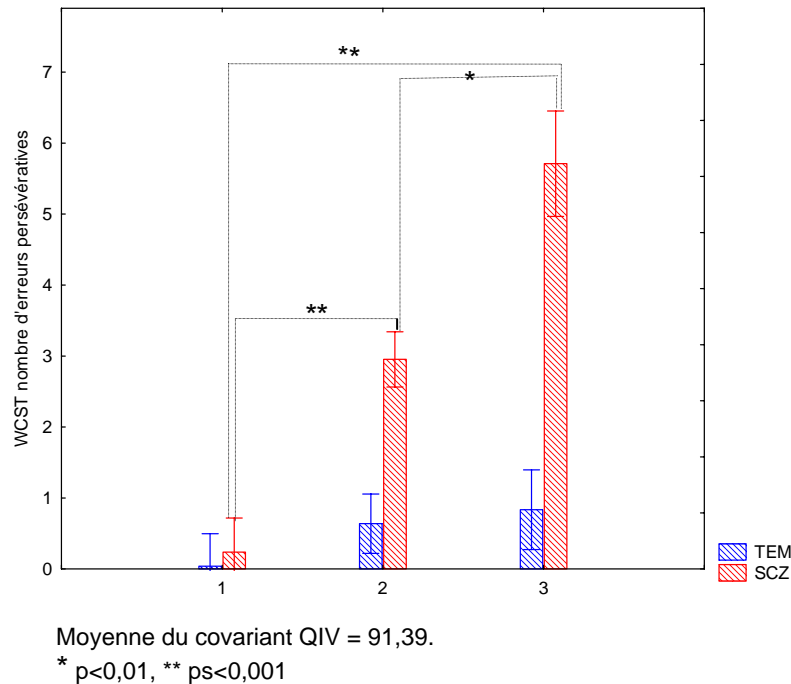


Figure 19 : moyennes (erreurs-type) pour les erreurs persévératives au WCST.

Pour le TMT B, il y a un effet significatif de la pathologie ($p < 0,0001$) : les patients sont plus lents pour réaliser la tâche que les témoins. Le facteur âge est également significatif ($p < 0,0001$) : le temps de réalisation nécessaire augmente avec l'âge. Nous n'observons pas d'interaction entre les deux facteurs ($p > 0,002$).

Pour la fluence littéraire, nous ne constatons pas d'effet significatif du facteur pathologie ($p > 0,002$). Le facteur âge est significatif ($p < 0,0001$) : les performances se détériorent avec l'âge. Il n'y a pas d'interaction entre le facteur âge et le facteur pathologie.

Pour les fluences catégorielles, nous observons un effet significatif du facteur pathologie ($ps < 0,0001$) : les patients évoquent moins de mots par catégorie que les témoins. Le facteur âge est également significatif ($p < 0,001$) : les performances se détériorent avec l'âge. Il n'y a pas d'interaction entre le facteur âge et le facteur pathologie pour cette variable.

Pour la condition motrice en double tâche de Baddeley, il y a un effet significatif de la pathologie ($p < 0,0001$) : les patients sont plus lents pour réaliser la tâche que les témoins. Le facteur âge est également significatif ($p < 0,0001$) : le temps nécessaire augmente avec l'âge. Nous n'observons pas d'interaction entre les deux facteurs ($p < 0,002$).

Pour la condition d'empan en double tâche de Baddeley, nous n'obtenons aucun effet et pas d'interaction ($p > 0,002$).

Au total, la variable condition d'empan en double tâche de Baddeley n'est influencée par aucune variable. Les patients produisent autant de mots que les témoins lors de la tâche de fluence littérale. Pour les autres variables évaluant les fonctions exécutives nous observons un effet de la pathologie. Il y a une influence de l'âge pour ces variables. Nous obtenons une interaction pour les mesures issues du WCST, localisée chez les sujets d'âge-moyen pour le nombre d'erreurs persévératives et chez les sujets âgés pour le nombre de catégories.

2.4 Vitesse de traitement psychomoteur

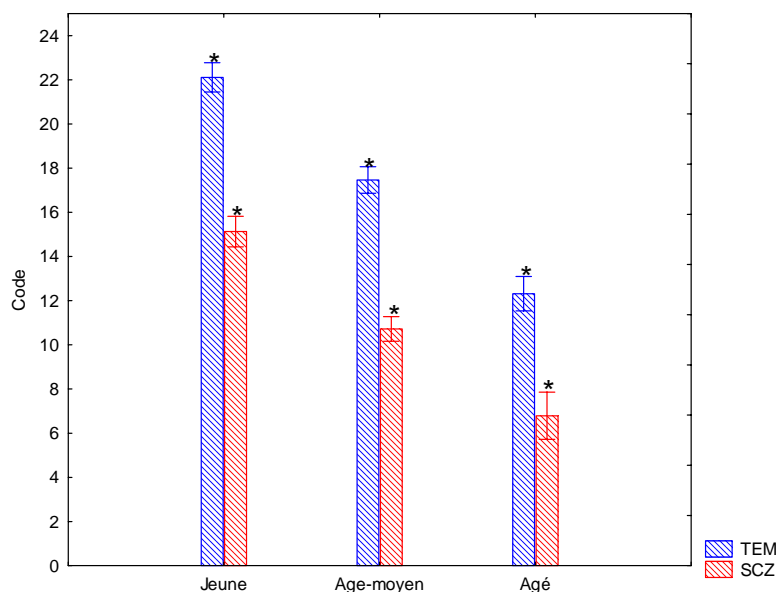
Pour le Code, nous constatons un effet significatif du facteur pathologie ($p < 0,0001$) : les patients sont plus lents que les témoins. Le facteur âge est également significatif ($p < 0,0001$) : les performances se détériorent avec l'âge. Il n'y a pas d'interaction entre le facteur âge et le facteur pathologie pour cette variable ($p > 0,002$). La figure 20 montre les moyennes (erreurs-type) pour le Code.

Pour le TMTA, il y a un effet significatif de la pathologie ($p < 0,0001$) : les patients sont plus lents pour réaliser la tâche que les témoins. Le facteur âge est également significatif ($p < 0,0001$) : le

temps nécessaire augmente avec l'âge. Nous observons une interaction entre les deux facteurs ($p < 0,0001$). Les analyses *post hoc* montrent que l'interaction est liée au fait que le ralentissement entre les patients et les témoins est plus marqué dans les groupes de sujets d'âge-moyen et âgés que dans les deux autres groupes. Chez les témoins, les performances ne sont pas différentes dans les trois catégories d'âge ($p > 0,05$). Chez les patients, il n'y a pas de différences entre les jeunes et ceux d'âge-moyen ($p > 0,05$), mais les âgés sont plus lents que les deux autres groupes ($p < 0,001$). La figure 21 représente les moyennes (erreurs-type) pour le TMT A.

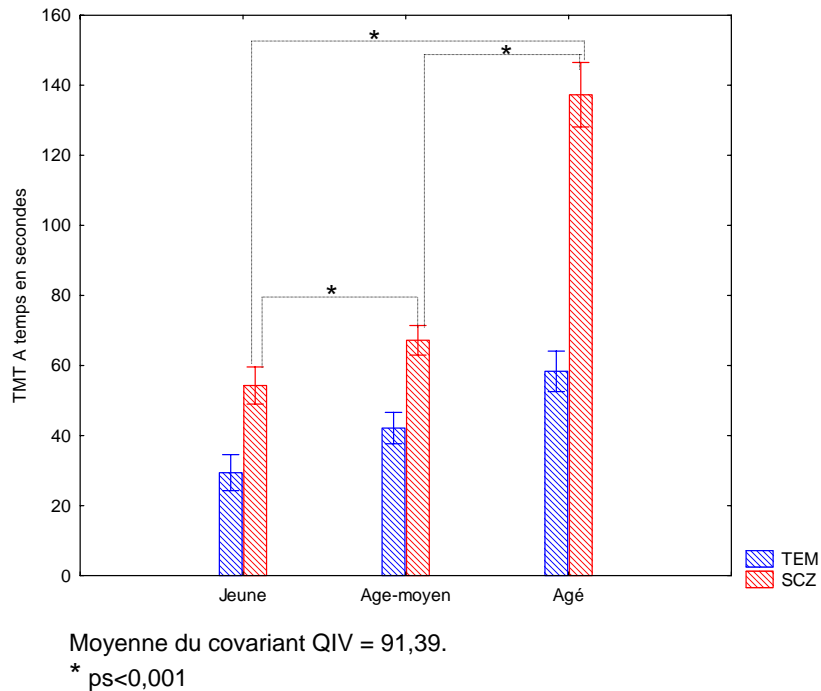
Pour la condition motrice en simple tâche de Baddeley, il y a un effet significatif de la pathologie ($p < 0,0001$) : les patients sont plus lents pour réaliser la tâche que les témoins. Le facteur âge est également significatif ($p < 0,0001$) : le temps nécessaire augmente avec l'âge. Nous n'observons pas d'interaction entre les deux facteurs ($p > 0,002$).

Au total, nous observons des effets de la pathologie et de l'âge pour les trois variables citées et une interaction entre le facteur âge et le facteur pathologie pour le TMT A.



Moyenne du covariant QIV = 91,39.

* $p < 0,001$: tous les groupes différent entre eux



Figures 20 et 21 : moyennes (erreurs-type) pour le Code et le TMT A.

2.5 Plainte subjective associée aux difficultés cognitives

Pour la CDS, nous observons un effet du facteur pathologie ($p < 0,0001$), la plainte exprimée par les patients dans cet auto-questionnaire est plus importante que celle des témoins. Il n'y a pas d'effet de l'âge ni d'interaction pour cette variable ($p_s > 0,002$).

L'ensemble de ces résultats est synthétisé dans le tableau 14 présenté à la page suivante.

| | N | Facteur Pathologie | | Facteur âge | | Interaction | | QIV |
|-----------------------------|-----|--------------------|---------|-------------|---------|-------------|-------------------|---------|
| | | F | p | F | p | F | p | |
| MMSE | 129 | 14,46 | <0,001 | 3,82 | NS | 1,45 | NS | <0,0001 |
| Horloge | 129 | 11,58 | <0,001 | 10,66 | <0,0001 | 0,34 | NS | <0,0001 |
| EM Total | 114 | 66,80 | <0,0001 | 37,19 | <0,0001 | 15,54 | <0,0001 | <0,0001 |
| BREF | 129 | 30,51 | <0,0001 | 8,89 | NS | 1,62 | NS | NS |
| Fig. Rey Copie | 129 | 3,93 | NS | 7,05 | 0,001 | 1,30 | NS | NS |
| Fig. Rey RD | 128 | 13,95 | <0,001 | 27,57 | <0,0001 | 0,97 | NS | NS |
| Fig. Rey % rét. | 128 | 12,54 | <0,001 | 24,70 | <0,0001 | 0,49 | NS | NS |
| Histoires RI | 122 | 18,70 | <0,0001 | 15,10 | <0,0001 | 3,07 | NS | <0,0001 |
| Histoires RD | 122 | 22,47 | <0,0001 | 15,66 | <0,0001 | 1,30 | NS | <0,0001 |
| Histoires RECO | 121 | 9,00 | 0,003 | 8,67 | NS | 0,81 | NS | <0,0001 |
| Hists. % rét. | 122 | 13,04 | <0,001 | 9,15 | <0,001 | 0,94 | NS | 0,005 |
| Empan | 129 | 0,11 | NS | 5,97 | NS | 1,79 | NS | <0,0001 |
| Tâche simple d'empan | 129 | 4,86 | NS | 2,06 | NS | 2,02 | NS | NS |
| WCST Cat. | 127 | 9,43 | 0,002 | 18,89 | <0,0001 | 5,84 | 0,002 | NS |
| WCST Persév. | 127 | 25,70 | <0,0001 | 16,62 | <0,0001 | 8,37 | <0,001 | NS |
| TMT B | 127 | 28,15 | <0,0001 | 18,79 | 0,0001 | 4,08 | NS | 0,001 |
| Fluence M | 125 | 5,99 | NS | 17,10 | <0,0001 | 3,38 | NS | <0,0001 |
| Set Isaacs | 127 | 33,18 | <0,0001 | 7,79 | 0,0006 | 3,56 | NS | NS |
| Tâche double d'empan | 129 | 0,89 | NS | 0,66 | NS | 46,50 | NS | NS |
| Tâche double motrice | 129 | 82,90 | <0,0001 | 30314 | <0,0001 | 1,12 | NS | NS |
| TMT A | 127 | 65,21 | <0,0001 | 43,79 | <0,0001 | 13,99 | <0,0001 | NS |
| Tâche simple motrice | 129 | 43,37 | <0,0001 | 24,13 | <0,0001 | 1,58 | NS | NS |
| Code | 128 | 86,02 | <0,0001 | 66,78 | <0,0001 | 0,43 | NS | <0,001 |
| CDS | 120 | 20,83 | <0,0001 | 1,42 | NS | 2,56 | NS | NS |

Tableau 14 : résultats de l'étude 2.

MMSE : Mini Mental State Examination ; EM Total : Score total à l'Echelle de Démence de Mattis ; BREF : Batterie Rapide d'Efficiency Frontale ; Fig. Rey copie : score à la copie de la figure complexe de Rey ; Fig. Rey RD : score au Rappel Différé de la figure complexe de Rey ; Fig. Rey % rét. : pourcentage de rétention de la figure complexe de Rey ; Histoires RI : score total de Rappel Immédiat des histoires logiques de la batterie de mémoire de Wechsler ; Histoires RD : score total de Rappel Différé des histoires logiques de la batterie de mémoire de Wechsler ; Histoires RECO : score total de Reconnaissance des histoires logiques de la batterie de mémoire de Wechsler ; Histoires % rét. : pourcentage de rétention des histoires logiques de la batterie de mémoire de Wechsler ; TSE (Tâche simple d'empan) : pourcentage de séries de chiffres correctement répétées en 2 minutes en condition de simple tâche ; WCST cat. : nombre de catégories identifiées au Wisconsin Card Sorting Test ; WCST Persév. : nombre d'erreurs persévératives au Wisconsin Card Sorting Test ; TMT B: temps de réalisation en secondes de la partie B du Trail Making Test ; TDM (Tâche double motrice) : nombres de cases cochées en 2 minutes en condition de double tâche ; TDE (Tâche double d'empan) : pourcentage de séries de chiffres correctement répétées en 2 minutes en condition de double tâche ; TMT A: temps de réalisation en secondes de la partie A du Trail Making Test ; Tâche simple d'empan : pourcentage de séries de chiffres correctement répétées en 2 minutes en condition de double tâche ; CDS : Cognitive Difficulties Scale.

Dans le tableau 15 nous reportons les résultats pour les différentes formes de mémoire. En effet, nous pouvons considérer les variables selon différentes approches : temporelle (mémoire à court terme et mémoire à long terme), selon le matériel (verbal ou non-verbal) et selon le processus (encodage, récupération et stockage).

| | Mémoires | Variables | SCZ | Age x SCZ |
|-----------|---|--|-------|-----------|
| Temps | MCT | Empan | + | NS |
| | MLT | Fig. Rey (rappel différé + % rétention) + Hist. Logiques (rappel différé + reco + %rétention) | - | NS |
| Matériel | MLT verbale | Hist. Logiques (rappel différé + reco + %rétention) | - | NS |
| | MLT non-verbale | Fig. Rey (rappel différé) | - | NS |
| Processus | Encodage M verbale | Non évalué | ? | ? |
| | Encodage M non-verbale | Fig. rey (score copie / type de copie) | + / - | NS / NS |
| | Récupération/ rappel MLT verbale | Hist. Logiques (rappel différé) | - | NS |
| | Récupération / rappel MLT non-verbale | Fig. Rey (rappel différé) | - | NS |
| | Récupération / reconnaissance MLT verbale | Hist. Logiques (reconnaissance) | - | NS |
| | Récupération / reconnaissance MLT non-verbale | Non évaluée | ? | ? |
| | Stockage MLT verbale | Hist. Logiques (% de rétention) | - | NS |
| | Stockage MLT non-verbale | Fig. Rey (% de rétention) | - | NS |

Tableau 15 : reproduction schématique des résultats aux évaluations mnésiques.

MCT : mémoire à court terme ; MLT : mémoire à long terme.

SCZ + : effet significatif de la pathologie; SCZ - : effet non significatif de la pathologie; Age x SCZ + : interaction significative entre le facteur âge et le facteur pathologie ; Age x SCZ - : absence d'interaction entre le facteur âge et le facteur pathologie.

Le tableau 16 résume les résultats pour les différents processus de fonctions exécutives.

| Processus | Variables | SCZ | Age x SCZ |
|------------------------------|---|-----|-----------|
| Flexibilité réactive | WCST catégories | - | p≤0,002 |
| | WCST erreurs persévératives | - | p≤0,002 |
| | TMT B | - | NS |
| Flexibilité spontanée | Fluence littérale | + | NS |
| | Fluence catégorielle | - | NS |
| Attention divisée | Double tâche de Baddeley, condition motrice | - | NS |
| | Double tâche de Baddeley, condition d'empan | + | NS |

Tableau 16 : reproduction schématique des résultats aux évaluations exécutives.

SCZ + : effet significatif de la pathologie; SCZ - : effet non significatif de la pathologie; Age x SCZ + : interaction significative entre le facteur âge et le facteur pathologie ; Age x SCZ - : absence d'interaction entre le facteur âge et le facteur pathologie.

2.6 Analyses additionnelles

Nous nous sommes intéressés aux 19 patients de l'étude 1 n'ayant pas participé à l'étude 2. Dans un premier temps, nous avons étudié les motifs pour lesquels ces patients n'ont pas continué les évaluations cognitives. Quinze avaient des ressources trop limitées pour compléter les heures d'évaluations supplémentaires tandis que quatre ont refusé de coopérer davantage.

Nous les avons comparé à ceux d'âge-moyen et âgés qui ont continué (voir tableau 17). Les patients qui n'ont pas réalisé les évaluations plus complètes sont davantage à être institutionnalisés ($p < 0,04$), ils sont plus âgés en moyenne de 7 ans et ont ainsi une durée de maladie plus importante ($p < 0,05$), ils ont fait moins d'études ($p < 0,04$). Par contre, il n'y a pas de

différence de genre entre les deux groupes, les traitements antipsychotiques et l'âge de début des troubles sont équivalents ($p > 0,05$). En ce qui concerne les évaluations cliniques et cognitives, nous obtenons une différence à toutes les variables à l'étude ($p < 0,05$).

| | Effectif étude 2 N = 44 | Effectif étude 1 - effectif étude 2 N = 19 | t | p |
|------------------------------------|-----------------------------------|---|-------|-------------------|
| Cadre de vie (institu/ambu) | 27 / 17 | 17 / 2 | -2,29 | 0,03 |
| Genre | 21 / 23 | 7 / 12 | -0,40 | NS |
| Age | 59,00 | 66,68 | -3,51 | <0,0001 |
| ADM | 27,58 | 29,54 | -0,72 | NS |
| Durée.mal. | 29,84 | 36,92 | -2,10 | 0,04 |
| Niveau d'études | 9,18 | 7,86 | 2,07 | 0,03 |
| MMSE | 25,73 | 12,63 | 11,98 | <0,0001 |
| Test de l'horloge | 4,89 | 2,33 | 4,68 | <0,0001 |
| EM Total | 126,26 | 73,22 | 8,51 | <0,0001 |
| EM Att | 35,18 | 26,00 | 5,82 | <0,0001 |
| EM Ini | 30,41 | 20,06 | 5,76 | <0,0001 |
| EM C° | 5,35 | 3,50 | 4,44 | <0,0001 |
| EM Cpts | 33,79 | 16,11 | 8,24 | <0,0001 |
| EM M | 21,76 | 8,56 | 9,54 | <0,0001 |
| EM Total < 129 | 18 / 44 | 18 / 19* | | |
| Profil cortical / EM (%) | 4 / 18 | 6 / 18 | | |
| BREF | 12,55 | 5,28 | 6,68 | <0,0001 |
| EQ/CLOR | 142,18 | 235,50 | -1,77 | NS |
| T / AT / T+AT / rien | 13 / 4 / 2 / 0 | 22 / 6 / 8 / 2 | -1,05 | NS |
| PANSS Total | 90,03 | 104,00 | -0,87 | 0,001 |
| PANSS + | 19,72 | 28,50 | -1,50 | 0,001 |
| PANSS - | 24,06 | 24,50 | -0,08 | 0,04 |
| PANSS Générale | 45,94 | 51,00 | -0,58 | 0,02 |

Tableau 17 : comparaison de l'effectif de patients de l'étude 2 aux 19 patients ayant réalisé l'étude 1 mais pas l'étude 2.

* Une donnée manquante, mais au vu du score au MMSE, la performance serait inférieure à 129.

Le cadre de vie (institutionnalisation / ambulatoire), le genre et les traitements (Typiques / Atypiques / Typiques + Atypiques / rien) sont exprimés en proportion. Les autres variables sont les moyennes, la valeur du t et du p du test de Student. Les profils à l'EM sont exprimés en pourcentage.

Nous nous sommes posés la question des différences, chez les patients schizophrènes, entre les trois groupes d'âge pour la symptomatologie, le traitement antipsychotique et l'âge de début de la maladie (voir tableau 18). Nous avons réalisé des ANOVAs à un facteur. Pour l'ensemble des scores de la PANSS, nous n'observons pas de différences entre les trois catégories d'âge ($p > 0,05$). Pour l'âge de début de maladie, il y a un effet de l'âge ($p < 0,05$). Les analyses *post hoc* ne confirment pas la significativité de ces différences entre les trois catégories d'âge ($p > 0,05$).

| | Jeune | Age-moyen | Agé | | |
|----------------------------|-------------------------------|--------------|--------------|----------|----------|
| | <i>Moyennes (Ecart-Types)</i> | | | <i>F</i> | <i>p</i> |
| Début maladie (âge) | 22,7(4,3) | 27,0(7,5) | 29,0(7,6) | 3,46 | 0,04 |
| PANSS Total | 80,0(30,0) | 87,4(21,2) | 96,0(21,7) | 1,17 | NS |
| Echelle positive | 17,8(8,4) | 19,2(8,5) | 18,4(7,8) | 0,17 | NS |
| Echelle négative | 21,4(8,4) | 23,2(6,9) | 27,3(8,4) | 1,43 | NS |
| Echelle générale | 40,8(16,0) | 45,0(11,4) | 48,9(12,6) | 1,07 | NS |
| Eq / CPZ (mg/jour) | 143,4(84,7) | 213,7(191,2) | 116,4(157,4) | 1,55 | NS |

Tableau 18 : comparaison des données cliniques des patients schizophrènes pour les trois catégories d'âge.

Nous avons recherché les liens entre les variables cognitives et cliniques chez les patients schizophrènes. Nous avons séparé les tableaux de corrélations par domaine cognitif (voir tableaux 17 à 19). L'âge de début de maladie et le traitement antipsychotique (équivalence en chlorpromazine quotidienne) ne sont pas significativement corrélés aux performances cognitives ($r < 0,16$) ; exceptions faites du début de la pathologie qui est significativement corrélé à la double tâche d'empan et à la simple tâche motrice, respectivement positivement ($r > 0,29$) et négativement ($r > -0,29$). Les scores total et de psychopathologie générale de la PANSS sont

significativement et négativement corrélés à une majorité des variables ($r_s > -0,24$; voir tableaux), les corrélations entre ces scores à la PANSS et le nombre d'erreurs persévératives au WCST sont significatives et positives ($r_s > 0,26$). Le score de symptomatologie positive de la PANSS est significativement et négativement corrélé au rappel différé et à la reconnaissance des histoires, à l'empan, à la BREF et à la fluence littérale ($r_s > -0,26$). Le score de symptomatologie négative de la PANSS est significativement et négativement corrélé aux rappels immédiat et différé des histoires et au rappel et au pourcentage de rétention de la figure de Rey ($r_s > -0,29$).

Dans tous ces cas, les corrélations significatives traduisent le fait que plus les scores à l'échelle augmentent, moins les résultats cognitifs sont bons.

Nous nous sommes également intéressés aux liens entre les variables cognitives et la plainte exprimée au questionnaire CDS. Les données des patients sont précisées dans les tableaux 19 à 21 (les données des témoins ne sont pas représentées dans ces tableaux). Nous n'obtenons aucune corrélation significative entre l'ensemble des variables cognitives et le questionnaire chez les témoins et chez les patients ($r_s < 0,24$).

Nous avons comparé les répartitions de syndrome dysexécutif et dysexécutif sévère entre les patients de l'étude 1 et de l'étude 2. Nous avons réalisé des tests de χ^2 pour les groupes de patients d'âge-moyen et âgés. Nous n'observons pas de différences significatives ($\chi^2 < 3,84$). Le tableau 22 représente les pourcentages des scores à la BREF selon les normes de Dubois *et al.* (2000) chez les patients schizophrènes et les témoins par groupe d'âge.

| | ADM | Fig. Rey Copie | Fig. Rey Rappel | Fig. rey %rét. | Hist. RI | Hist. RD | Hist. Reco | Hist. % rét. | Empan | CDS | Eq/ Clor | PANSS Total | PANSS + | PANSS - | PANSS G |
|-----------------|-------|----------------|-----------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------|----------|-------------|-------------|-------------|---------|
| ADM | 1,00 | | | | | | | | | | | | | | |
| Fig. Rey Copie | -0,07 | 1,00 | | | | | | | | | | | | | |
| Fig. Rey Rappel | -0,05 | 0,47 | 1,00 | | | | | | | | | | | | |
| Fig. Rey %rét. | -0,07 | 0,25 | 0,95 | 1,00 | | | | | | | | | | | |
| Histoires RI | 0,07 | 0,36 | 0,42 | 0,37 | 1,00 | | | | | | | | | | |
| Histoires RD | 0,15 | 0,27 | 0,49 | 0,47 | 0,89 | 1,00 | | | | | | | | | |
| Histoires Reco | 0,14 | 0,21 | 0,38 | 0,32 | 0,65 | 0,66 | 1,00 | | | | | | | | |
| Histoires %rét. | 0,08 | 0,18 | 0,50 | 0,50 | 0,44 | 0,73 | 0,41 | 1,00 | | | | | | | |
| Empan | 0,03 | 0,31 | 0,21 | 0,15 | 0,29 | 0,26 | 0,15 | 0,23 | 1,00 | | | | | | |
| CDS | -0,08 | 0,25 | 0,07 | -0,04 | 0,13 | 0,06 | 0,01 | -0,11 | -0,01 | 1,00 | | | | | |
| EQ/CLOR | 0,09 | -0,15 | -0,09 | -0,02 | -0,09 | -0,03 | -0,12 | 0,06 | -0,04 | -0,18 | 1,00 | | | | |
| PANSS Total | -0,12 | -0,25 | -0,30 | -0,26 | -0,44 | -0,47 | -0,37 | -0,31 | -0,41 | 0,05 | 0,07 | 1,00 | | | |
| PANSS + | -0,10 | -0,15 | -0,12 | -0,08 | -0,24 | -0,29 | -0,27 | -0,22 | -0,34 | 0,01 | 0,13 | 0,80 | 1,00 | | |
| PANSS - | -0,04 | -0,06 | -0,30 | -0,34 | -0,32 | -0,30 | -0,09 | -0,17 | -0,23 | 0,24 | -0,19 | 0,67 | 0,27 | 1,00 | |
| PANSS G | -0,05 | -0,28 | -0,25 | -0,19 | -0,46 | -0,44 | -0,41 | -0,23 | -0,39 | -0,01 | 0,12 | 0,96 | 0,76 | 0,57 | 1,00 |

| | ADM | BREF | WCST cat | WCST persév. | TMT B | DTM | DTE | Fluence litt. | Fluence cat. | CDS | Eq/ Clor | PANSS Total | PANSS + | PANSS - | PANSS G |
|----------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------|---------------|--------------|-------|----------|-------------|-------------|-------------|---------|
| ADM | 1,00 | | | | | | | | | | | | | | |
| BREF | -0,02 | 1,00 | | | | | | | | | | | | | |
| WCST cat | 0,00 | 0,48 | 1,00 | | | | | | | | | | | | |
| WCST persév. | 0,19 | -0,49 | -0,72 | 1,00 | | | | | | | | | | | |
| TMTB | 0,13 | -0,57 | -0,59 | 0,58 | 1,00 | | | | | | | | | | |
| Double tâche motrice | -0,22 | 0,36 | 0,61 | -0,56 | -0,46 | 1,00 | | | | | | | | | |
| Double tâche d'empan | 0,30 | 0,00 | -0,02 | 0,06 | 0,21 | -0,05 | 1,00 | | | | | | | | |
| Fluence litt. | 0,05 | 0,48 | 0,45 | -0,53 | -0,42 | 0,45 | -0,09 | 1,00 | | | | | | | |
| Fluence cat. | 0,08 | 0,37 | 0,48 | -0,34 | -0,46 | 0,53 | -0,12 | 0,61 | 1,00 | | | | | | |
| CDS | -0,08 | 0,07 | -0,20 | 0,24 | 0,19 | -0,04 | 0,07 | -0,05 | -0,02 | 1,00 | | | | | |
| Eq / clor | 0,09 | -0,08 | 0,09 | 0,00 | 0,00 | -0,03 | 0,06 | -0,17 | -0,13 | -0,18 | 1,00 | | | | |
| PANSS Total | -0,12 | -0,37 | -0,32 | 0,27 | 0,16 | -0,22 | 0,20 | -0,35 | -0,32 | 0,05 | 0,07 | 1,00 | | | |
| PANSS + | -0,10 | -0,28 | -0,23 | 0,19 | 0,04 | -0,05 | 0,17 | -0,33 | -0,23 | 0,01 | 0,13 | 0,80 | 1,00 | | |
| PANSS - | -0,04 | -0,17 | -0,18 | 0,17 | 0,08 | -0,03 | 0,07 | -0,15 | -0,15 | 0,24 | -0,19 | 0,67 | 0,27 | 1,00 | |
| PANSS G | -0,05 | -0,37 | -0,33 | 0,30 | 0,22 | -0,27 | 0,21 | -0,33 | -0,31 | -0,01 | 0,12 | 0,96 | 0,76 | 0,57 | 1,00 |

Tableaux 19 et 20 : corrélations entre les variables estimant les fonctions mnésiques / exécutives et la plainte exprimée et les données cliniques des patients schizophrènes.

| | ADM | TMT A | TSM | Code | CDS | Eq/Clor | PANSS Total | PANSS + | PANSS - | PANSS G |
|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------|---------|-------------|-------------|-------------|---------|
| ADM | 1,00 | | | | | | | | | |
| TMTA | 0,06 | 1,00 | | | | | | | | |
| Simple tâche motrice | -0,30 | -0,45 | 1,00 | | | | | | | |
| Code | -0,04 | -0,48 | 0,62 | 1,00 | | | | | | |
| CDS | -0,08 | 0,23 | -0,10 | -0,18 | 1,00 | | | | | |
| EQ/CLOR | 0,09 | -0,15 | -0,09 | -0,10 | -0,18 | 1,00 | | | | |
| PANSS Total | -0,12 | -0,01 | -0,24 | -0,33 | 0,05 | 0,07 | 1,00 | | | |
| PANSS + | -0,10 | -0,16 | -0,06 | -0,20 | 0,01 | 0,13 | 0,80 | 1,00 | | |
| PANSS - | -0,04 | 0,04 | -0,09 | -0,16 | 0,24 | -0,19 | 0,67 | 0,27 | 1,00 | |
| PANSS G | -0,05 | 0,03 | -0,28 | -0,35 | -0,01 | 0,12 | 0,96 | 0,76 | 0,57 | 1,00 |

Tableau 21 : corrélations entre les variables estimant la vitesse de traitement psychomotrice, la plainte exprimée et les données cliniques des patients schizophrènes.

(Abréviations tableaux 19 à 21).

ADM : âge de début de maladie ; BREF : Batterie Rapide d'Efficienc Frontale ; Fig. Rey copie : score à la copie de la figure complexe de Rey ; Fig. Rey RD : score au Rappel Différé de la figure complexe de Rey ; Fig. Rey % rét. : pourcentage de rétention de la figure complexe de Rey ; Histoires RI : score total de Rappel Immédiat des histoires logiques de la batterie de mémoire de Wechsler ; Histoires RD : score total de Rappel Différé des histoires logiques de la batterie de mémoire de Wechsler ; Histoires RECO : score total de Reconnaissance des histoires logiques de la batterie de mémoire de Wechsler ; Histoires % rét : pourcentage de rétention des histoires logiques de la batterie de mémoire de Wechsler ; TSE (Tâche simple d'empan) : pourcentage de séries de chiffres correctement répétées en 2 minutes en condition de simple tâche ; WCST cat. : nombre de catégories identifiées au Wisconsin Card Sorting Test ; WCST Persév. : nombre d'erreurs persévératives au Wisconsin Card Sorting Test ; TMT B: temps de réalisation en secondes de la partie B du Trail Making Test ; TDM (Tâche double motrice) : nombres de cases cochées en 2 minutes en condition de double tâche ; TDE (Tâche double d'empan) : pourcentage de séries de chiffres correctement répétées en 2 minutes en condition de double tâche ; TMT A: temps de réalisation en secondes de la partie A du Trail Making Test ; Tâche simple d'empan : pourcentage de séries de chiffres correctement répétées en 2 minutes en condition de double tâche.

| BREF | TEM | | | | SCZ | | | |
|------------------|-----|----------|-------------|--------------------|-----|---------|-------------|--------------------|
| | N | Normal | Dysexécutif | Dysexécutif sévère | N | Normal | Dysexécutif | Dysexécutif sévère |
| Jeunes | 20 | 18 (90%) | 2 (10%) | 0 | 20 | 6 (30%) | 12 (60%) | 2 (10%) |
| Age-moyen | 27 | 25 (93%) | 2 (7%) | 0 | 32 | 5 (16%) | 13 (41%) | 14 (44%) |
| Agés | 18 | 10 (56%) | 8 (44%) | 0 | 23 | 0 | 7 (58%) | 16 (42%) |

Tableau 22 : répartitions (pourcentages) des scores à la BREF selon les normes de Dubois *et al.* chez les patients schizophrènes (SCZ) et les témoins (TEM) par groupe d'âge.

Normal : score > 16 ; dysexécutif : score <13-16> ; dysexécutif sévère : score < 13.

Etant donné, le rôle crucial du cadre de vie sur le fonctionnement cognitif des patients schizophrènes, nous avons reproduit les ANCOVAs pour les variables pour lesquelles nous obtenons une interaction, afin de voir si ces dernières se maintiennent lorsque l'on considère uniquement les patients suivis en ambulatoires. Pour le bilan neuropsychologique, l'interaction pour les deux scores au WCST est conservée ($p < 0,0001$). Par contre, nous perdons l'interaction pour le TMT A ($p > 0,05$). Les effectifs sont nettement diminués et ces analyses ne peuvent être considérées qu'à titre indicatif. En effet, nous n'avons plus que 17 patients schizophrènes d'âge-moyen et âgés.

Nous nous sommes intéressés à la figure de Rey. Plus précisément, nous avons cherché les corrélations entre le type de copie (donnée qualitative) et l'exactitude de cette même copie et du rappel différé. Nous obtenons des liens semblables entre ces variables chez les patients et les témoins. Le type de copie est significativement et négativement corrélé aux scores d'exactitude à la copie et au rappel de la figure ($r_s > -0,45$). Autrement dit, plus la copie tend à être désorganisée (*i.e.* plus le chiffre associé au type de copie est grand), plus les scores en copie et en rappel sont mauvais. Par ailleurs, nous observons des corrélations similaires

(significatives et négatives) entre le type de copie et les tests évaluant les fonctions exécutives ($r_s > \pm 0,38$).

En ce qui concerne le type de copie, nous avons vérifié si les patients et les témoins copient la figure de la même manière. Ce n'est pas le cas : le type 1 est majoritaire chez les témoins (55%) tandis que le type 4 est surreprésenté chez les patients (48%). Notons que cette répartition concerne les types 1 à 5 de copies ; les types 6 et 7 n'ont été rencontrés dans aucun des groupes. Les analyses statistiques (Chi² avec correction de Yates) confirment que les proportions de copie de type 1 et 4 sont différentes entre patients et témoins. Le tableau 23 représente ces résultats.

| | Type 1 | Autres types | Totaux |
|---------------|--------|--------------|--------|
| SCZ | 16 | 48 | 64 |
| TEM | 34 | 28 | 62 |
| Totaux | 50 | 76 | 126 |

Chi² corrigé de Yates = 10,5 ; p=0,001.

| | Type 4 | Autres types | Totaux |
|---------------|--------|--------------|--------|
| SCZ | 30 | 34 | 64 |
| TEM | 6 | 56 | 62 |
| Totaux | 36 | 90 | 126 |

Chi² corrigé de Yates = 1; p<0,0001.

Tableau 23 : répartition des types de copie 1 et 4 chez les patients (SCZ) et témoins (TEM).

Afin d'observer les profils de copie en fonction de la catégorie d'âge chez les patients schizophrènes, nous avons réalisé des comparaisons 2 à 2 des répartitions de chaque type de copie entre les trois catégories d'âge chez les patients. Nous observons que la répartition des types de copie ne se modifie pas avec l'avancée en âge des groupes (Chi² corrigés de Yates < 1, $p_s > 0,05$).

3. DISCUSSION

L'objectif principal de cette partie est d'évaluer le fonctionnement neuropsychologique détaillé de patients schizophrènes. En d'autres termes, nous avons recherché les différences qualitatives pouvant exister entre les profils neuropsychologiques de patients jeunes, d'âge-moyen et âgés comparativement à des témoins.

La mémoire a été évaluée à l'aide de mesures interprétables selon différentes approches. Nous discutons les résultats selon la dimension temporelle (court versus long terme), selon le matériel utilisé (verbal ou non verbal) et selon les processus mis en jeu (encodage, rappel ou reconnaissance).

Dans cette étude, la mémoire à court terme – évaluée avec une tâche d'empan de chiffres – est préservée chez les patients des trois catégories d'âge. De nombreuses études se sont penchées sur la tâche d'empan chez des patients schizophrènes. Les résultats ne sont pas homogènes. Tandis que certaines concluent à un déficit d'empan à l'endroit chez les patients comparativement à des témoins (Conklin *et al.*, 2000 ; Perry *et al.*, 2001 ; Stefansson *et al.*, 1996 ; Stratta, Daneluzzo *et al.*, 1997), d'autres ne trouvent pas cette différence (Park et Holzman, 1992 ; Stone *et al.*, 1998). Dans la méta-analyse d'Aleman *et al.* (1999), la taille de l'effet est plutôt faible pour l'empan ($d = -0,71$). En ce qui a trait aux effets du vieillissement sur l'empan, peu d'études donnent le détail des résultats aux évaluations. En effet, la plupart font appel à des composantes regroupant différentes mesures (*constructs*). Dans de tels cas, l'empan fait partie de la composante « attention ». L'étude de Fucetola *et al.* (2000) ne fait pas exception mais les auteurs indiquent les notes standards obtenues par les patients de trois catégories d'âge (jeune, âge-moyen et âgés) à la tâche d'empan (WAIS-R). Ils ont effectué des analyses de variance à deux facteurs (âge et pathologie) et ne trouvent pas d'interaction. Ils concluent à une absence de déclin. Nous avons converti les notes standard moyennes

obtenues par les patients de cette étude en empan pour avoir un moyen de comparaison plus direct avec nos résultats. Les empan des patients de l'étude de Fucetola *et al.* (2000) se situent autour de 6 et 7 pour les trois catégories d'âge, ce qui est plus élevé que les empan de chiffres que nous observons dans nos trois groupes (autour de 5). Néanmoins, nous répliquons leur résultat en terme d'absence de différences entre les catégories d'âge, ce qu'ils interprètent comme une absence de déclin.

Si l'on oppose ces résultats à ceux de la mémoire à long terme, nous observons que les patients pris dans leur ensemble rappellent et reconnaissent moins que les témoins et, leur score de rétention est plus faible. Une analyse commune de ces tâches nous mène à deux conclusions. Les patients de cette étude ont une moins bonne mémoire à long terme mais elle ne se dégrade pas de manière disproportionnée avec l'âge. La supériorité de la mémoire à court terme sur la mémoire à long terme est tout à fait cohérente avec les données de la littérature. Mais, nous pouvons préciser ce résultat en envisageant les différences liées au matériel utilisé puisque nous avons étudié la mémoire à long terme verbale et non-verbale. Quel que soit le matériel, nous obtenons un effet du groupe avec une infériorité des patients sur les témoins en l'absence d'interaction entre ce facteur et l'avancée en âge. Le fait que le caractère verbal ou non-verbal du matériel ne modifie pas significativement les performances est largement majoritaire dans la littérature (voir Aleman *et al.*, 1999). Au vu de nos résultats, ce profil de performances n'évolue pas avec l'âge.

Une approche plus fine consiste à envisager les différents processus mnésiques à l'œuvre dans les tâches proposées. Nous considérons le rappel immédiat des histoires comme un reflet de l'encodage en mémoire verbale. Dans cette étude, les patients encodent moins d'éléments des histoires que les témoins dans les trois groupes d'âge. Pour la mémoire visuelle, la copie de la figure de Rey nous permet de distinguer l'encodage de manière quantitative (score d'exactitude) et qualitative (type de copie). Les patients pris dans leur ensemble copient la

figure de façon aussi précise que les témoins. Par contre, ils organisent moins bien leur copie dans la mesure où, majoritairement, ils progressent de proche en proche et juxtaposent des détails les uns à côté des autres, tandis que les témoins démarrent plus volontiers leur construction par l'armature de la figure. La présence de déficits stratégiques lors de l'encodage a été souvent rapportée et proposée comme explicative des troubles en mémoire épisodique. Par ailleurs, lorsque la mise en place de stratégies est contrôlée, les performances en rappel des patients sont améliorées (voir Danion *et al.*, 2007). Dans cette étude, l'encodage n'évolue pas péjorativement avec l'avancée en âge des patients.

Nous avons mesuré les rappels des histoires et de la figure de Rey (à des délais équivalents). Nous obtenons un effet du groupe : les patients rappellent moins d'items que les témoins. Si l'on considère les patients par groupe d'âge, nous n'observons pas de différences entre les patients et les témoins âgés pour le rappel libre de la figure. Ce résultat est surprenant dans la mesure où nous nous serions attendu à un maintien de cette différence après 65 ans chez les patients. Deux explications peuvent être amenées. Notre échantillon de sujets âgés est assez faible, nous manquons peut-être de puissance statistique pour mettre en évidence une différence. Une interprétation alternative consiste à dire que cette tâche est particulièrement sensible au vieillissement normal. En effet, on sait que les effets de l'âge sur la mémoire sont d'autant plus importants que le matériel à restituer est complexe (Smith, 1977). De plus, il s'agit d'un apprentissage incident puisque nous ne prévenons pas les sujets qu'ils restitueront le dessin de mémoire après un délai. Les déficits de rappel libre dans la schizophrénie ont largement été documentés (voir Aleman *et al.*, 1999 ; Pelletier *et al.*, 2005 ; Danion *et al.*, 2007). Il sont souvent opposés au processus de reconnaissance.

Nous avons évalué la reconnaissance en mémoire verbale mais pas en mémoire visuelle. Nous n'observons pas de déficits en reconnaissance entre les patients et les témoins pris dans leur ensemble. Néanmoins, nous sommes proches du seuil de significativité alpha que nous avons

fixé pour ces analyses ($p=0,003$). De plus, les comparaisons deux à deux donnent lieu à des différences significatives. Les résultats des études qui se sont intéressées à la reconnaissance sont très variables (Pelletier *et al.*, 2005). Dans cette méta-analyse, les auteurs concluent que le mode de réponse proposé influence les performances : un format de type oui-non engendre de moins bonnes performances que le choix forcé. De plus, lorsque l'encodage se fait par voie auditive, les auteurs constatent que la taille de l'effet est plus importante que lorsque ce dernier est visuel. Dans notre étude, nous cumulons un type de réponse en oui-non et un encodage auditif, ce qui explique probablement les différences que nous obtenons entre patients et témoins.

Nous avons étudié le stockage en mémoire à long terme en utilisant la formule de calcul de rétention des histoires proposées dans le manuel de l'échelle de mémoire de Wechsler et en calculant un pourcentage de rétention de la figure de Rey. Les patients retiennent moins d'éléments verbaux et visuels que les témoins, sans évolution avec l'avancée en âge. L'hypothèse d'un déficit de stockage à l'origine des perturbations mnésiques chez les patients schizophrènes a été évoquée dans la littérature. Cirillo et Seidman (pour revue, 2003) suggèrent que les différences obtenues seraient liées au fait que patients et témoins ne soient pas appariés sur leur performances en rappel. Dans notre étude, nous ne pouvons exclure cette hypothèse dans la mesure où nous n'avons pas respecté un tel appariement.

Nous avons vu que, pour l'ensemble des variables mnésiques à long terme, les performances des patients ne se dégradent pas de manière disproportionnée avec l'avancée en âge des groupes. Ces résultats vont dans le sens des données longitudinales portant sur des patients jeunes (pour revue, voir Kurtz, 2005). Nous n'avons trouvé aucune étude longitudinale portant sur les fonctions neuropsychologiques ou mnésiques de patients schizophrènes âgés. Une étude transversale (Fucetola *et al.*, 2000) a étudié le déclin de plusieurs fonctions neuropsychologiques. Ils ont regroupé les résultats assimilables à une

même fonction sous des facteurs communs. Ainsi, pour la mémoire, ils rassemblent les scores de rappel et de rétention des histoires de l'échelle de mémoire de Wechsler. Ils concluent à l'absence de déclin en mémoire verbale chez les patients schizophrènes avec l'âge. L'étude de Heaton *et al.* (1994), dans une démarche similaire, rassemble ses résultats mnésiques sous deux composantes : l'apprentissage et la rétention. Ils englobent les performances en mémoire visuelle et verbale, sans préciser à quels tests ils ont procédé. Ils concluent à l'absence de déclin accéléré entre deux groupes de schizophrènes jeunes et âgés (âge moyen de 56 ans). Nos données vont dans le sens de celles de la littérature, tout en les complétant. En effet, nous avons recruté des patients d'âge-moyen et âgés, soit de plus de 65 ans. A notre connaissance, aucune autre étude transversale n'a évalué le fonctionnement neuropsychologique détaillé de patients schizophrènes aussi âgés. Nous avons pu comparer les performances des patients de l'étude de Fucetola *et al.* (2000) en rappel et en rétention des histoires puisqu'il s'agit des mêmes mesures et, que bien que leur méthodologie a consisté à regrouper ces scores, les performances brutes sont précisées. Dans notre étude, même si nous n'observons pas de dégradation disproportionnée chez les patients âgés, nous constatons une diminution des scores dans ce groupe. Les patients de leurs trois groupes obtiennent respectivement des pourcentages de rétention de 75, 73 et 69 pour cent. Nous observons une nette diminution puisque nos pourcentages sont les suivants pour les trois groupes d'âge : 80, 70, 49 pour cent. Mais, leurs moyennes d'âge sont nettement en deçà de celles des patients de notre étude pour les catégories d'âge-moyen et âgés ; leur groupe âgé correspondant à peu près à notre groupe d'âge-moyen. Cette différence prise en compte, nos résultats sont superposables.

Nous précisons les résultats en fonction du matériel et des processus à l'œuvre, ce qui n'a pas été fait dans les études citées.

Nous nous sommes intéressés aux fonctions exécutives et avons montré un vieillissement pathologique à l'échelle d'évaluation brève des fonctions exécutives (BREF) dans la première étude. Cette différence disproportionnée entre patients et témoins ne se confirme pas dans cette seconde étude avec des échantillons de patients d'âge-moyen et âgés moins détérioré sur le plan cognitif global. Cependant, nous avons constaté que malgré un MMSE moyen proche de 24, les patients âgés présentent tous un syndrome dysexécutif, modéré dans 58% des cas et sévère dans les cas restants (42%). Avant 65 ans, ils sont 16% à avoir un profil normal à la BREF, comparativement à 93% des témoins avec un tel profil.

Nous envisageons les autres résultats selon les différents processus impliqués dans les tâches à l'étude. En effet, nous postulons qu'il existe un fractionnement du « système exécutif ». Rappelons que ce concept, dans une acceptation très générale, renvoie à un ensemble de processus (d'inhibition, de planification, de flexibilité, de contrôle, ...) dont la fonction principale est de faciliter l'adaptation du sujet à des situations nouvelles, et ce notamment lorsque les routines d'actions (c'est-à-dire les habiletés cognitives surappries) ne peuvent suffire (Damasio, 1995). Les fonctions exécutives semblent donc commencer là où la tâche requiert la mise en œuvre de processus contrôlés. Une proposition de séparation de ces processus est faite par Van der Linden et ses collaborateurs (2000) dans un chapitre consacré à l'évaluation des fonctions exécutives. Ils distinguent les processus inhibiteurs, la flexibilité, les processus de déduction de règles opératoires, les capacités d'attention divisée, l'organisation et la planification et l'attention soutenue.

Dans cette étude, la flexibilité a été estimée à l'aide du WCST, de la partie B du TMT et des fluences verbales ; la double tâche de Baddeley reflète les capacités d'attention divisée.

En ce qui concerne le WCST (catégories et nombre d'erreurs persévératives), les patients des trois catégories d'âge ont davantage de difficultés à cette tâche que les témoins. Les données sur le WCST chez les patients jeunes sont contrastées. La présence de déficits disparaît

parfois en contrôlant le niveau d'études des patients par rapport à celui des témoins. Ce n'est pas le cas dans cette recherche puisque nous avons contrôlé le QIV. Nous allons donc dans le sens d'une perturbation à cette tâche, à l'instar de Bozikas *et al.* (2006) et de Heinrichs et Zakzanis (1998) qui mesurent pour cette tâche une taille de l'effet modérée à importante ($d = 0,88$; 69% des patients obtiennent un score inférieur à la médiane des scores obtenus par patients et témoins regroupés).

De plus, nous observons une diminution disproportionnée du nombre de catégories identifiées et une augmentation du nombre d'erreurs persévératives avec l'âge chez les patients schizophrènes. Nos résultats vont dans le sens de Fucetola *et al.* (2000), ces auteurs ont évalué, dans le cadre d'une étude transversale, 87 patients schizophrènes de trois classes d'âge (jeunes, âge-moyen et âgés) comparativement à des sujets contrôles. Ils ont évalué l'abstraction à l'aide du WCST et concluent à un déclin de ce processus. Toutefois les catégories d'âges qu'ils ont formé ne sont pas aussi strictes que les nôtres puisque leur groupe de patients d'âge-moyen a 41 ans en moyenne et les patients âgés de leur étude ont 58 ans en moyenne. Un certain consensus existe dans la littérature pour qualifier un groupe d'âgés au-delà de 65 ans. Heaton *et al.* (1994), dans leur étude transversale, ont étudié le processus composite d'abstraction-flexibilité regroupant le WCST et la partie B du TMT. Ils observent de moindres performances entre patients et témoins, mais pas entre leur groupe de patients jeunes et âgés. Ils concluent à une stabilité des performances. Néanmoins se pose le problème du regroupement de ces deux mesures.

Au TMT B, les patients pris dans leur ensemble sont ralentis comparativement aux témoins. Les comparaisons des patients et témoins par catégories d'âge ne sont pas significatives. Nous pensons que ce résultat est probablement lié à la taille des échantillons de sujets âgés. Heinrichs et Zakzanis (1998) ont pris en compte cette variable et obtiennent une taille de l'effet proche de celle du WCST ($d = 0,80$; 68% des patients obtiennent un score inférieur à la

médiane des scores obtenus par patients et témoins regroupés). Les résultats à ce test sont parfois difficiles à interpréter dans la littérature portant sur le fonctionnement neuropsychologique dans la schizophrénie. Ils sont tantôt associés à la partie A du test et assimilés à une mesure composite d'attention (Heinrichs et Zakzanis, 1998) ou encore de capacités motrices perceptuelles (Kremen *et al.*, 2001). Dans d'autres cas, la partie B est isolée de la partie A mais associée au WCST et au Stroop et interprétée comme le reflet du processus de flexibilité (Bozikas *et al.*, 2006). Nous n'observons pas, pour la partie B du TMT, d'effet croisé de la pathologie et de l'avancée en âge (après correction du seuil). Ce résultat est difficile à confronter au peu de données de la littérature. En effet, les recherches ayant porté sur des patients plus âgés ne font pas exception quant à la méthodologie et font appel à des scores composites qui englobe le TMT B et le WCST (Heaton *et al.*, 1994) ou le TMT A et B et le Code (Fucetola *et al.*, 2000). Dans les deux cas, les conclusions sont en faveur d'une absence de déclin.

Nous avons vu que le WCST et le TMT évaluent la flexibilité. Il s'agit de la capacité à déplacer son focus attentionnel d'une classe de stimuli à une autre, autrement dit de la capacité d'alterner entre des « sets » cognitifs différents. On peut faire une distinction entre cette forme de flexibilité, que Eslinger et Grattan (1993) qualifient de « réactive », et une flexibilité « spontanée », laquelle concerne la production d'un flux d'idées ou de réponses suite à une question simple. Cette deuxième forme de flexibilité exige une forme d'agilité de la pensée, une capacité à évoquer des aspects moins familiers de la connaissance au détriment de réponses plus habituelles ou automatiques. Les tests classiques de fluences verbales entrent dans cette catégorie. Nous avons évalué les fluences phonologique (ou littérale) et sémantique (ou catégorielle). Nous n'observons pas de différences entre les patients et les témoins pris dans leur ensemble pour la fluence phonologique (lettre M). Toutefois, les comparaisons par groupes d'âge entre patients et témoins sont significatives. La fluence catégorielle (set test

d'Isaacs) est déficitaire dans les trois groupes de patients comparativement aux témoins. Ce profil de résultat va dans le sens de ceux obtenus dans d'autres recherches (pour une méta-analyse voir Henry et Crawford, 2005), où la fluence catégorielle est inférieure à la fluence littérale dans la schizophrénie. Avec l'avancée en âge des groupes, nous n'observons pas de dégradation disproportionnée de ces performances (sémantique et phonologique). Kosmidis *et al.* (2005) ont étudié les fluences chez des patients schizophrènes jeunes et âgés. La référence utilisée pour la constitution du groupe âgé est la même que celle que nous avons suivi (âge supérieur à 65 ans). Ils ont procédé à des analyses similaires aux nôtres et ne mettent pas en évidence d'interaction entre le groupe et l'âge. Ils observent une production inférieure chez les patients comparativement aux témoins. Par contre, le profil de performances observé selon le type de fluence est inverse à celui que nous obtenons : les performances en fluence sémantique sont meilleures qu'en fluence littérale. Par ailleurs, ils concluent à un déclin disproportionné pour la fluence phonologique (alors même qu'ils annoncent l'interaction non significative). Cette étude a porté sur des patients institutionnalisés, comme celle de Bowie *et al.* (2004) qui concluent à 82 et 83 pour cent de patients déficitaires en fluence (respectivement sémantique et phonologique) comparés aux normes. Une autre étude (Moore *et al.*, 2006) s'est posée la question des performances en fluences verbales chez des patients d'âge-moyen et âgés suivis en ambulatoires afin de caractériser l'origine du déficit. Ils concluent à un déficit dans les deux types de fluences chez les patients. Ils précisent que ces derniers effectuent le même nombre de clusters, mais changent moins de catégories sémantiques au sein d'un cluster que les témoins.

Enfin, la capacité d'attention divisée a été évaluée à l'aide de la double tâche de Baddeley. Nous n'observons pas les mêmes résultats pour les deux tâches. Les patients ne répètent pas moins de séries de chiffres en deux minutes (adaptées à l'empan du sujet) que les témoins. Par contre, ils sont ralentis pour la tâche de poursuite motrice. Nous n'observons pas d'interaction

entre le groupe et l'âge pour ces deux variables. Salamé *et al.* (1998) ont utilisé cette tâche avec des patients schizophrènes jeunes. Ils n'obtiennent pas de différence en double tâche sur le nombre de séries d'empan, par contre les patients sont plus lents que les témoins lors de la tâche motrice. Nos résultats vont dans le sens de ceux de Salamé *et al.* (1998). Dans notre étude, les performances des patients ne se modifient pas avec l'âge. Nous n'avons pas trouvé de publications chez les patients âgés. Ces résultats ne peuvent pas être interprétés seuls. Nous devons préciser ceux obtenus lorsque ces tâches sont effectuées de manière isolée. Les profils sont les mêmes puisque les patients sont ralentis à la tâche motrice mais répètent autant de série d'empan. Nos données, combinées avec celles de Salamé *et al.*, tendent à dire que l'attention divisée mesurée par la double tâche est préservée dans la schizophrénie, quel que soit l'âge.

La vitesse de traitement psychomoteur a été estimée avec la tâche du Code, la partie A du TMT et la condition simple de poursuite motrice (double tâche de Baddeley). Nous obtenons un effet groupe pour ces trois variables : les patients des trois catégories d'âge sont plus lents que les témoins. Ces résultats vont dans le sens de nos prévisions et s'accordent avec les données issues de la littérature. Nous n'observons pas de dégradation disproportionnée des performances au Code. Cette absence d'interaction s'explique probablement en partie parce que cette tâche est décrite dans le manuel de l'échelle d'intelligence de Wechsler (dont elle est issue) comme étant une des plus sensibles au vieillissement normal. Les données des études transversales sur les patients plus âgés correspondent à nos résultats. Toutefois le Code est associé à d'autres mesures (comme le TMT A) pour évaluer la composante des capacités motrices perceptuelles.

Le TMT A est, dans notre étude, sujet à un ralentissement croissant et disproportionné avec l'avancée en âge des groupes de patients. Ce résultat ne coïncide pas avec ceux mentionnés plus haut, probablement en raison du regroupement de variables dans ces études. Enfin, nous

n’observons pas de ralentissement disproportionné à la tâche de poursuite motrice (en condition simple). Cette tâche est probablement la moins coûteuse sur le plan cognitif (ou la plus « motrice ») des trois tâches de vitesse de traitement psychomoteur. Nous faisons l’hypothèse que seule la partie A du TMT est réalisée de moins en moins vite en raison d’un coût cognitif plus important chez des patients d’âge-moyen et âgés par rapport aux témoins. En effet, dans cette tâche les sujets doivent relier de manière croissante des chiffres. Nous pensons que le maniement des chiffres est très routinier chez des sujets sains alors qu’il pourrait l’être beaucoup moins chez les patients. Aussi la tâche serait peu sensible au vieillissement normal.

Nous nous sommes également intéressés à l’auto-évaluation subjective que font les patients de leurs difficultés cognitives. Nous avons constaté que les patients schizophrènes font état d’une gêne significativement plus importante dans la vie de tous les jours, sans pour autant que cette dernière évolue avec l’âge. Toutefois, nous n’observons pas de corrélations entre cette variable et les déficits cognitifs réels. Ce résultat va dans les sens des observations de Bacon *et al.* (2005). Ces auteurs ont utilisé un questionnaire (Dixon *et al.*, 1988) permettant d’étudier les connaissances et croyances des sujets par rapport à la vie de tous les jours. Une des dimensions que les auteurs ont pris en compte est celle de l’estimation que les sujets font de leurs propres capacités. Dans cette étude, les patients schizophrènes pensent avoir moins de capacités que des témoins, pourtant cette dimension du questionnaire n’est pas corrélée avec leurs performances en mémoire verbale. Peu de publications ont exploré la plainte cognitive des patients schizophrènes et les différences entre ces mesures subjectives et les performances objectives aux tests cognitifs. Cuesta *et al.* (1996) ont trouvé des corrélations entre le score au questionnaire de plainte de Francfort (Sullwold *et al.*, 1986) et les scores à une batterie de tests neuropsychologiques chez des patients schizophrènes hospitalisés en aigus. Par contre,

Zanello et Huguelet (2001) n'ont pas trouvé d'associations entre une mesure subjective et les performances à des tests évaluant les fonctions frontales. Depuis, Stip *et al.* (2003) ont créé un questionnaire adapté à cette pathologie. Cet outil a déjà montré son utilité dans le cadre d'évaluations précédant une revalidation cognitive (Prouteau *et al.*, 2004). Cette étude suggère que les difficultés mnésiques et de planification ne sont pas exprimées en terme de troubles d'apprentissage ou d'organisation mais sont plutôt rapportées comme un problème attentionnel.

Moritz *et al.* (2001) ont montré que la plainte subjective ne diffère pas entre des patients schizophrènes chroniques et lors des premiers épisodes. Par contre, nous n'avons trouvé aucune mesure subjective chez des patients schizophrènes âgés.

L'ensemble de la symptomatologie ne diffère pas entre les trois groupes d'âge de patients. Ce résultat va en l'encontre de ceux de Davidson *et al.* (1995) qui observent une augmentation des symptômes négatifs chez des patients institutionnalisés. Toutefois, en regardant les scores qu'ils obtiennent à l'échelle négative de la PANSS, nous constatons qu'ils sont très proches de ceux que nous observons. En effet, ils comparent des patients par tranches d'âge de 10 ans. Si nous regroupons leurs données de 25 à 44 ans, de 45 à 64 ans et de 65 à 84 ans, nous obtenons des scores très proches. En effet, leurs scores respectifs sont de 23,2, 23,9 et 27,4 tandis que nous observons des scores de 21,4, 23,2 et 27,3. Probablement que l'étude de Davidson, qui comptent 393 patients est plus puissante. Nous observons la même tendance.

Les études longitudinales n'aboutissent pas aux mêmes observations. L'une d'entre elles (Hughes *et al.*, 2002) constate une diminution des symptômes positifs et négatifs à six mois d'intervalle chez des patients plutôt jeunes. Putnam *et al.* (1996) ont suivi des patients âgés

pendant un an et observent une plus grande stabilité des symptômes négatifs que positifs ; les symptômes négatifs ayant tendance à augmenter et les positifs à diminuer.

Nous considérons la présente étude comme une continuité de la première. En effet, leur méthodologie est commune même si le matériel utilisé pour estimer la cognition se complexifie dans la deuxième partie. L'effectif en est modifié. Dix-neuf patients schizophrènes d'âge-moyen et âgés ayant participé à l'étude 1 n'ont pas été intégrés dans la deuxième partie. Cinq d'entre eux ont refusé de se prêter à davantage d'évaluations. Les autres n'étaient pas en mesure de passer plusieurs heures de tests. Ces 19 patients, lorsqu'ils sont comparés aux patients ayant participé à la deuxième étude, sont significativement plus âgés (66 ans en moyenne), vivent plutôt en institution et sont plus perturbés sur les plans cognitif global et clinique. En effet, tous les scores aux évaluations d'efficacité globale (voir étude 1) sont faibles. Le score moyen au MMSE se situe autour de 12 points, ce qui reflète une démence sévère. L'ensemble de ces données tend à confirmer qu'un sous-groupe de patients évolue vers un état démentiel, ce indépendamment de leur traitement antipsychotique et de l'âge de début de leurs troubles.

En définitive, les troubles cognitifs observés dans les groupes de patients jeunes persistent avec l'avancée en âge mais ne se dégradent pas systématiquement de manière disproportionnée. Seul un processus de flexibilité (fonctions exécutives) est particulièrement détérioré chez les patients d'âge-moyen et âgés de cette étude, même chez ceux qui vivent indépendamment. Après l'âge de 65 ans, certains patients, essentiellement parmi ceux ayant vécu en institution pendant de nombreuses années, déclinent de façon rapide et présentent un syndrome démentiel sévère. Harvey et Friedman (2003) estiment qu'il s'agirait d'environ 15 % des patients âgés de plus de 65 ans. Si l'on considère notre étude, 14 des 63 patients

d'âge-moyen et âgés seraient concernés (soit 22%). La nature physiopathologique reste à caractériser (Purohit *et al.*, 1998). Dans une troisième et dernière étude, nous approchons cette question en étudiant les modifications cérébrales volumétriques chez certains des patients déjà évalués sur le plan comportemental.

CHAPITRE 4 :

INVESTIGATIONS EXPLORATOIRES EN IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE ANATOMIQUE CHEZ DES PATIENTS SCHIZOPHRENES ET DES SUJETS SAINS D'AGE-MOYEN ET AGES

Un certain nombre d'études ont établi l'existence d'altérations volumétriques cérébrales associées à la schizophrénie (pour revues, voir Shenton *et al.*, 2001 ; Honea *et al.*, 2005). D'autres se sont penchées sur les changements structuraux chez des sujets psychotiques âgés et concluent ou non à des anomalies de la substance blanche – SB – (voir Keshavan *et al.*, 1996). Une des principales faiblesses de ces études est le manque de consistance dans les critères diagnostiques. Keshavan *et al.* (1996) sont parmi les premiers à avoir publié sur les changements associés au vieillissement dans la schizophrénie. Il ne s'agit que d'une étude préliminaire portant sur des anomalies de la SB. Nous n'avons trouvé qu'une seule étude évoquant les changements volumétriques de la SG (Hulshoff *et al.*, 2002). Les auteurs ont comparé les résultats de 158 témoins et 159 patients schizophrènes âgés de 16 à 68 ans et observent une interaction entre le groupe et l'âge pour le volume total de SG cérébrale ; la courbe de régression des patients schizophrènes est plus raide avec l'âge. La moyenne d'âge de leur échantillon est de 35 ans et les auteurs ne précisent pas de proportions par groupe d'âge. En regardant de plus près la figure 10 (1^{ère} partie – Chapitre 3 : L'évolution des modifications volumétriques cérébrales), nous pouvons constater qu'environ 25 patients ont plus de 50 ans et un seul plus de 65 ans. Cette étude suggère néanmoins une diminution de SG avec l'âge dans la schizophrénie. Face à ce vide de données, nous nous sommes interrogés sur les anomalies volumétriques chez les patients schizophrènes d'âge-moyen et âgés : observe-t-on des profils d'anomalies identiques à ceux constatés chez les patients plus jeunes ? Si non, sont-elles liées à l'avancée en âge du patient ? Afin de tenter de répondre à

ces questions, nous avons conduit une étude en IRM avec des patients schizophrènes d'âge-moyen et âgés, soit de plus de 50 ans. Nous avons opté pour une méthodologie VBM. Nous avons effectué des analyses sur le cerveau entier et nous sommes focalisés sur la SG.

1. POINTS METHODOLOGIQUES PARTICULIERS

1.1 Centres

Le recrutement s'est déroulé dans deux centres : Strasbourg et Luxembourg. Les patients inclus à Nice et Reims n'ont pas réalisé l'examen.

1.2 Participants

Les données démographiques et cliniques sont présentées dans le tableau 24.

67 participants ont été recrutés.

Tous sont droitiers.

Aucun d'entre eux ne présente de contre-indications à la réalisation d'un examen IRM : aucun n'est muni d'un pacemaker, d'un clip vasculaire, d'une valve cardiaque métallique, d'une prothèse magnétisable, d'un stimulateur cérébral ou cochléaire, d'un stérilet et ne présente de claustrophobie rebelle.

1.2.1 Patients souffrant de schizophrénie

27 patients ont été recrutés pour cette étude.

Quatorze d'entre eux reçoivent des antipsychotiques typiques (flupenthixol, haloperidol, lévomépromazine, zuclopenthixol), 3 des antipsychotiques atypiques (amisulpride, carpipramine, olanzapine, risperidone), ils sont 7 à prendre une combinaison de deux antipsychotiques (typique et atypique), 2 n'ont aucun traitement, et nous n'avons pu recueillir l'information pour une patiente.

1.2.2 Sujets sains

40 sujets sains ont été recrutés pour cette étude.

Les échantillons de patients et de témoins sont appariés en terme d'âge et de sexe ($p > 0,05$).

Par contre, le niveau d'études est plus élevé chez les témoins que chez les patients ($p < 0,01$).

| | SCZ | TEM |
|--------------------------|--------------|----------------|
| Effectif | 27 | 40 |
| Age | 59,9(9,1) | 62,2(7,8) |
| Etendue | 50 - 82 | 50 - 86 |
| Age-moyen / âgé | 18 / 9 | 26 / 14 |
| % âgé | 33 | 35 |
| Sexe masculin (%) | 52 | 43 |
| Sexe F / H | 13/14 | 23 / 17 |
| Niveau d'études (années) | 8,9(2,3) | 10,6(2,2) |
| Début maladie (âge) | 29,7(9,94) | Non applicable |
| Durée maladie (années) | 29,2(9,6) | |
| PANSS | | |
| Score total | 64,0(24,6) | |
| Echelle positive | 20,0(8,7) | |
| Echelle négative | 25,7(8,0) | |
| Echelle générale | 48,3(2,0) | |
| Eq / CPZ (mg / jour) | 187,2(192,8) | |
| Typiques (%) | 52 | |
| Ambulatoires (%) | 44 | |

Tableau 24 : moyennes (écart-types) des caractéristiques sociodémographiques et cliniques pour le groupe de patients schizophrènes (SCZ) et du groupe de sujets témoin (TEM).

Les posologies de antipsychotiques sont converties en équivalence chlorpromazine (Eq / CPZ) (Calanca *et al.* ; 1997 ; Woods, 2003). Le sexe, le traitement par antipsychotiques typiques et les patients ambulatoires sont exprimés en pourcentage (%).

1.3 Appareils et acquisition des images

Les sujets ont bénéficié d'une imagerie pondérée en T1 (séquence 3D MPRAGE), T2, FLAIR et T2*. Seule la séquence 3D a été exploitée dans les analyses qui suivront. Ces examens

d'imagerie ont été effectués sur deux sites : Luxembourg (GE 1.5T, MPRAGE de 0,5 x 0,5 x 0,7 mm) et Strasbourg (Siemens 1.5T, MPRAGE de 1 x 1 x 1 mm).

Le temps total approximatif d'examen est de 30 minutes. Le participant repose sur le lit avec comme consigne de ne pas bouger. Il dispose d'un bouton sur lequel il peut appuyer en cas de problèmes. Les patients étaient systématiquement accompagnés par la psychologue qui leur avait fait passé les tests.

1.4 Analyses statistiques

Les images structurales ont été converties au format ANALYZE. Les données anatomiques sont prétraitées et analysées à l'aide du logiciel SPM2 (Statistical Parametric Mapping 2002 ; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm2>; Frackowiak *et al.*, 1997), tournant sous Matlab6 (The Mathworks - USA).

Le prétraitement consiste en une phase de normalisation anatomique en référence à un cerveau standardisé, utilisant la correction pour les modifications volumiques. La résolution finale après ré-échantillonnage des images est de 1 x 1 x 1 mm. Elles sont ensuite segmentées de façon probabiliste en substance grise, substance blanche et liquide céphalo-rachidien, seules les premières sont analysées par la suite. Enfin, les données sont lissées spatialement au moyen d'un filtre gaussien 3D de 8 x 8 x 8 mm.

Nous avons effectué une régression multiple en chaque point de l'image appartenant à la SG définie par l'utilisation d'un masque : probabilité moyenne de 20% de SG au travers des images de l'ensemble des sujets. Afin de prendre en compte l'effet du centre (2 machines IRM différentes) et du niveau d'étude (statistiquement différent entre les deux groupes), ces régresseurs de non intérêt ont été inclus dans l'analyse. Les régresseurs d'intérêt modélisent

l'effet groupe (patients et témoins), l'âge et l'interaction groupe x âge (multiplication terme à terme des deux précédents régresseurs).

Les effets de groupe et d'âge ont été testés par un test t unilatéral avec un seuil de $p < 0.001$, extension à 1 cm^3 , sur l'ensemble des voxels appartenant à la SG. L'interaction a été testée par un test F avec un seuil de $p < 0.05$, extension à 1 cm^3 , en se limitant aux voxels significativement différents entre les deux groupes selon le seuil précédemment défini ($p < 0.001$). La significativité est donnée après correction pour le volume exploré par la technique du taux de découverte par erreur (*False Discovery Rate*).

Enfin, nous avons réalisé des analyses de corrélations entre deux variables cognitives (Echelle de Mattis et BREF) et la probabilité de présence de SG, à un seuil de $p < 0.01$, extension à 1 cm^3 .

2. RESULTATS

2.1 Effet groupe

Nous nous sommes intéressés aux diminutions de SG chez les patients comparativement aux témoins (patients – témoins). Nous observons des diminutions de densités de SG bilatérales chez les patients schizophrènes au niveau du thalamus, de la jonction occipito-temporo-pariétale (gyrus temporal médian / gyrus occipital médian et supérieur / lobule pariétal inférieur), du gyrus frontal inférieur, du sillon calloso-marginal et du gyrus fusiforme. Concernant l'hémisphère gauche, nous observons un déficit de SG au niveau du sillon préfrontal. Enfin, pour l'hémisphère droit, nous observons un déficit de SG chez les patients au niveau du gyrus frontal supérieur. La figure 22 et le tableau 25 présentent le détail des

localisations de diminutions de densité de SG chez les patients schizophrènes comparativement aux témoins.

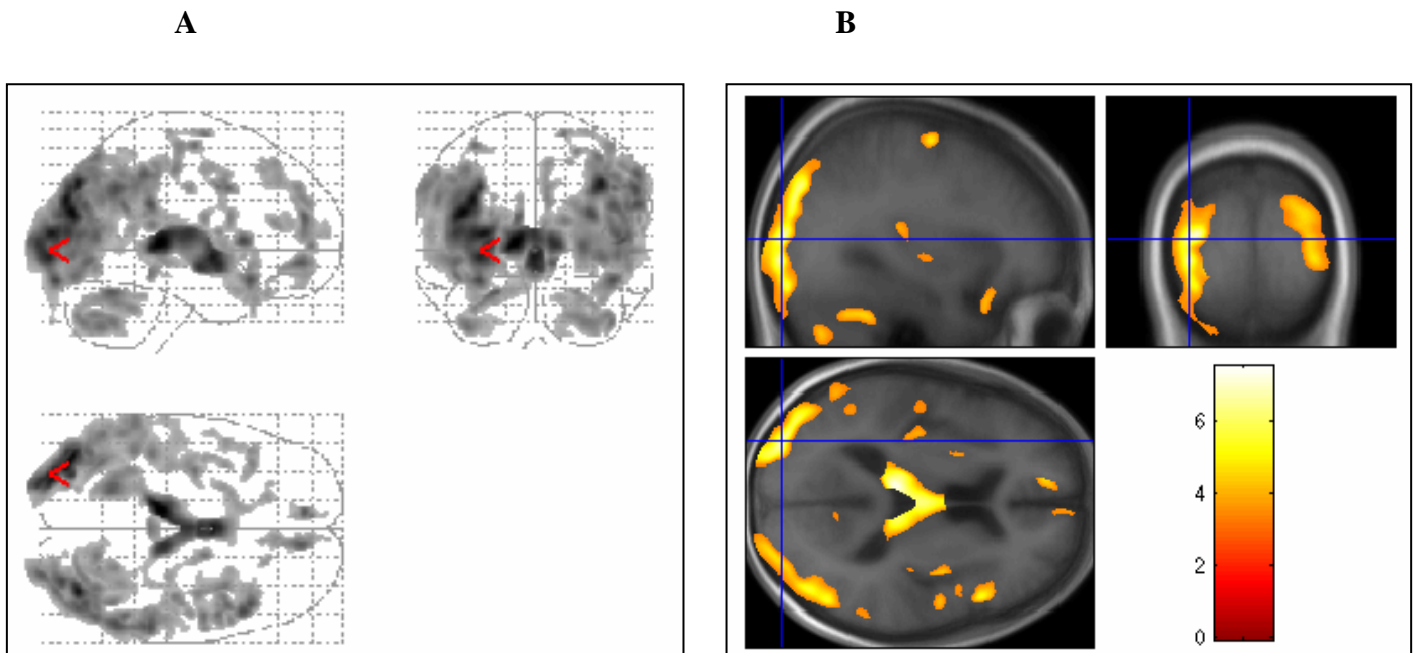


Figure 22 : diminutions de SG chez les patients schizophrènes : (A) carte statistique paramétrique (p < 0,001 ext. 1 cc) ; (B) régions où se situent les diminutions de densités de SG.

| | Régions cérébrales | BA | p (FDR- cor) | Score z | Coordonnées stéréotaxiques | | | Volume du cluster (cc) |
|-----------------|---|--------|----------------------|---------|-------------------------------|-----|-----|---------------------------------|
| | | | | | x | y | z | |
| TEM - SCZ | Thalamus (D/G) | | <2x10 ⁻¹⁶ | 6,28 | -11 | -31 | 4 | 17,8 |
| | Gyrus temporal médian / gyrus occipital médian et supérieur / lobule pariétal inférieur (G) | 39/ 19 | <2x10 ⁻¹⁶ | 6,14 | -41 | -82 | 23 | 45 |
| | Gyrus temporal médian / gyrus occipital médian et supérieur / lobule pariétal inférieur (D) | 19 | <2x10 ⁻¹⁶ | 5,87 | 37 | -78 | 39 | 42 |
| | Gyrus frontal inférieur (D) | 45 | <2x10 ⁻¹⁶ | 5,14 | 49 | 16 | 5 | 10,8 |
| | Sillon calloso-marginal (G) | 10 | <2x10 ⁻¹⁶ | 4,84 | -10 | 51 | 19 | 2,4 |
| | gyrus frontal médian (D) | 10 | <2x10 ⁻¹⁶ | 4,83 | 10 | 48 | -7 | 1,3 |
| | Gyrus fusiforme (G) | 19 | <2x10 ⁻¹⁶ | 4,8 | -23 | -59 | -25 | 5,7 |
| | Sillon précentral (G) | 6 | <2x10 ⁻¹⁶ | 4,54 | -34 | -12 | 62 | 1,6 |
| | Gyrus frontal supérieur (D) | 6 | <2x10 ⁻¹⁶ | 4,42 | 16 | -6 | 69 | 2,4 |
| | Gyrus fusiforme (D) | 37 | 0,001 | 4,42 | 44 | -59 | -42 | 6,5 |
| | Gyrus frontal inférieur / pôle temporal supérieur (G) | 47/38 | 0,001 | 4,28 | -38 | 21 | -17 | 2,8 |
| | Sillon calloso-marginal (D) | 9 | 0,001 | 4,19 | 8 | 52 | 28 | 3,7 |

Tableau 25 : localisation des déficits de SG chez les patients schizophrènes pour l'effet du groupe. BA : Aire de Brodmann; D : droit ; G : gauche.

Nous n’observons pas de diminutions de SG chez les témoins par rapport aux patients (patients – témoins).

2.2 Effet de l’âge

Nous observons un effet négatif de l’âge (diminution de SG) bilatéralement au niveau du thalamus, de l’hippocampe et du lobule intermédiaire du cervelet. Pour l’hémisphère droit, nous observons une diminution de SG liée à l’âge au niveau de l’insula et du sillon temporal supérieur. A gauche, les diminutions se situent au niveau du sillon pariétal inférieur et du gyrus frontal inférieur. La figure 23 montre la diminution de SG observée avec l’âge au niveau des hippocampes.

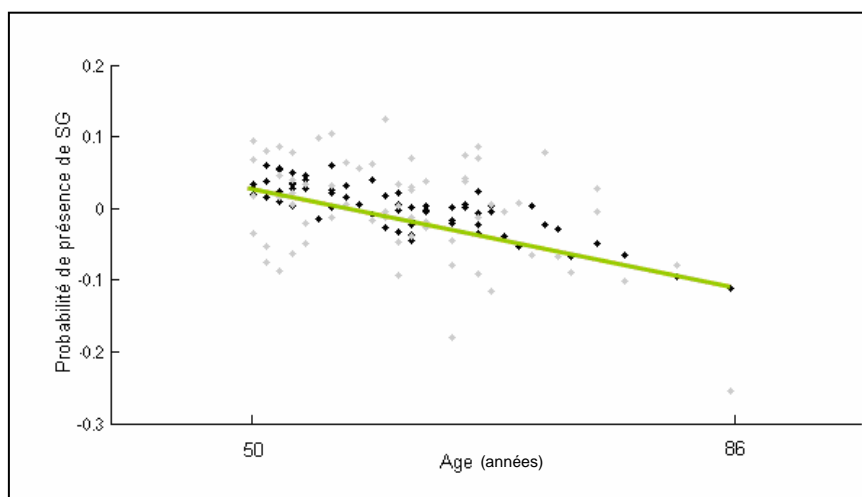


Figure 23 : diminution de SG observée avec l’âge au niveau de l’hippocampe gauche (coordonnées : -20, 1-12, -26).

Les points noirs correspondent aux données ajustées pour les variables de non-intérêt. Les points gris clairs correspondent aux données brutes.

La figure 24 et le tableau 26 présentent le détail des localisations de diminutions de densité de SG liée à l’avancée en âge.

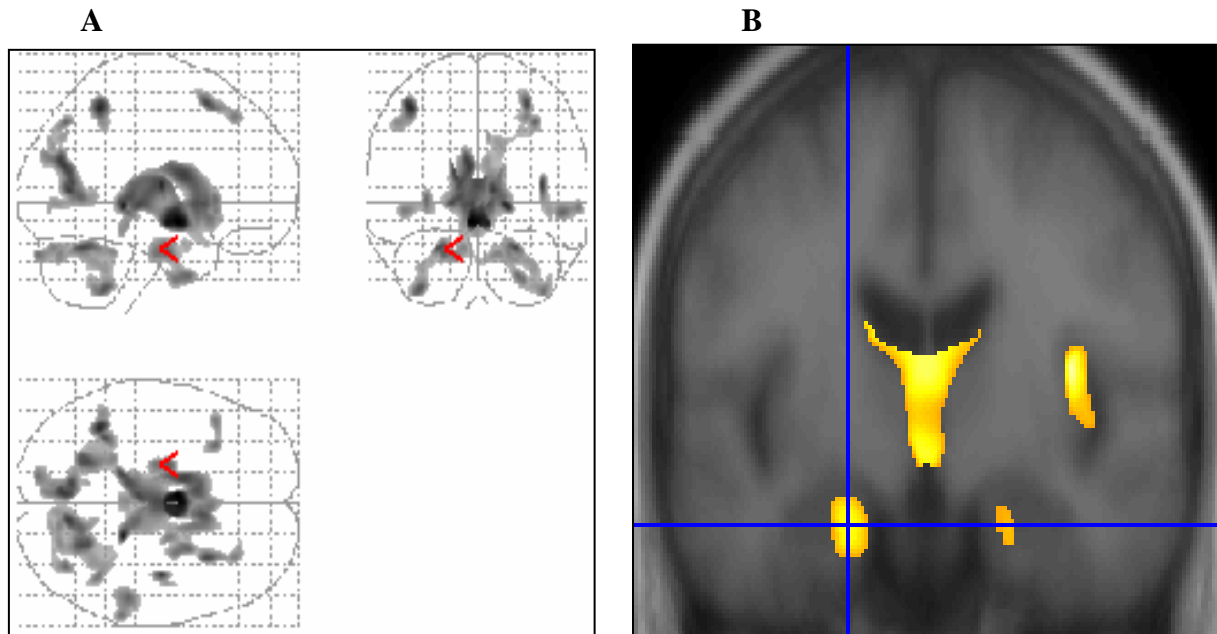


Figure 24 : diminutions de SG liées à l'âge : (A) carte statistique paramétrique ($p < 0,001$ ext. 1 cc) ; (B) régions où se situent les diminutions de densités de SG (hippocampe gauche, coordonnées : -20, -12, -26).

| | Régions cérébrales | BA | Score z | p (FDR-corr) | Coordonnées stéréotaxiques | | | Volume du cluster (cc) |
|-----|--|-----------|---------|--------------|----------------------------|-----|-----|------------------------|
| | | | | | x | y | z | |
| | | | | | | | | |
| AGE | Thalamus/tête du noyau caudé (bilatéral) | | 5,6 | 0,001 | -4 | -1 | -10 | 20,1 |
| | Sillon pariétal inférieur (G) | 40/7 | 5,07 | 0,015 | -41 | -49 | 52 | 1,5 |
| | Insula (D) | | 5,02 | 0,019 | 39 | -12 | 10 | 1,1 |
| | Cuneus (G) | 18 | 4,83 | 0,05 | -6 | -73 | 22 | 8,6 |
| | Lobule intermédiaire du cervelet (G) | | 4,65 | 0,09 | -23 | -59 | -24 | 3,3 |
| | Gyrus frontal médian | 6 | 4,65 | 0,09 | 30 | 16 | 55 | 1,3 |
| | Lobule intermédiaire du cervelet (D) | | 4,59 | 0,1 | 23 | -59 | -24 | 5,9 |
| | Uncus de l'hippocampe (G) | | 4,42 | 0,2 | -20 | -6 | -28 | 1,5 |
| | Uncus de l'hippocampe/ gyrus parahippocampique (D) | 38 | 4,35 | 0,3 | 25 | 4 | -40 | 2,1 |
| | Sillon temporal supérieur (D) | 21 | 4,29 | 0,3 | 52 | -32 | -5 | 1,2 |
| | Gyrus frontal inférieur (G) | 45/4 7 | 4,23 | 0,4 | -31 | 21 | 2 | 1,2 |

Tableau 26 : localisation des déficits de SG chez les patients schizophrènes pour l'effet de l'âge.

BA : Aire de Brodmann; D : droit ; G : gauche.

2.3 Interaction âge x groupe

Nous observons que les deux groupes se différencient au niveau de la jonction occipito-pariétale de façon bilatérale par une modification de la probabilité de présence de SG en fonction de l'âge. La représentation graphique de cet effet (figure 25) montre qu'alors que le groupe témoin présente une certaine stabilité de la probabilité de présence de SG dans ces régions, le groupe des patients présente une accélération de la perte en SG.

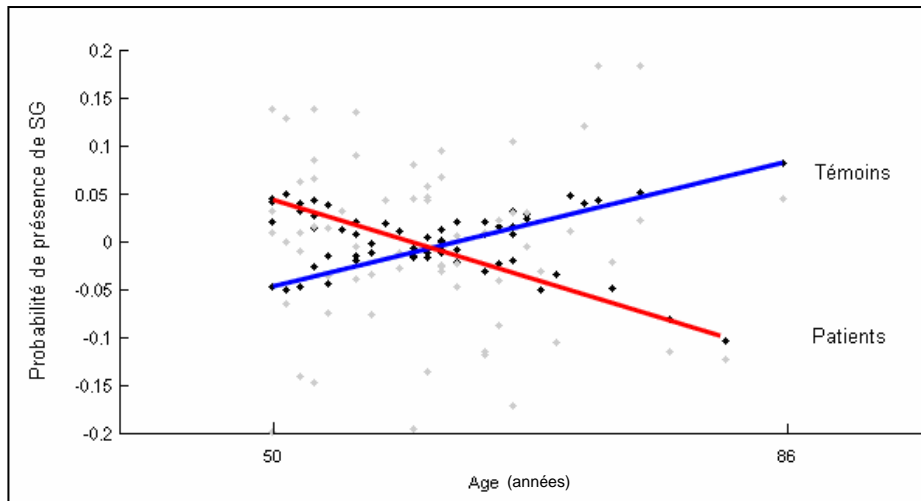


Figure 25 : interaction âge x groupe au niveau de BA 19 à droite (coordonnées : 35, -81, 37).

Sur la figure 25, les points noirs correspondent aux données ajustées pour les variables de non-intérêt. Les points gris clairs correspondent aux données brutes.

La figure 26 et le tableau 27 présentent le détail des localisations de diminutions de densité de SG liée à l'avancée en âge chez les patients schizophrènes

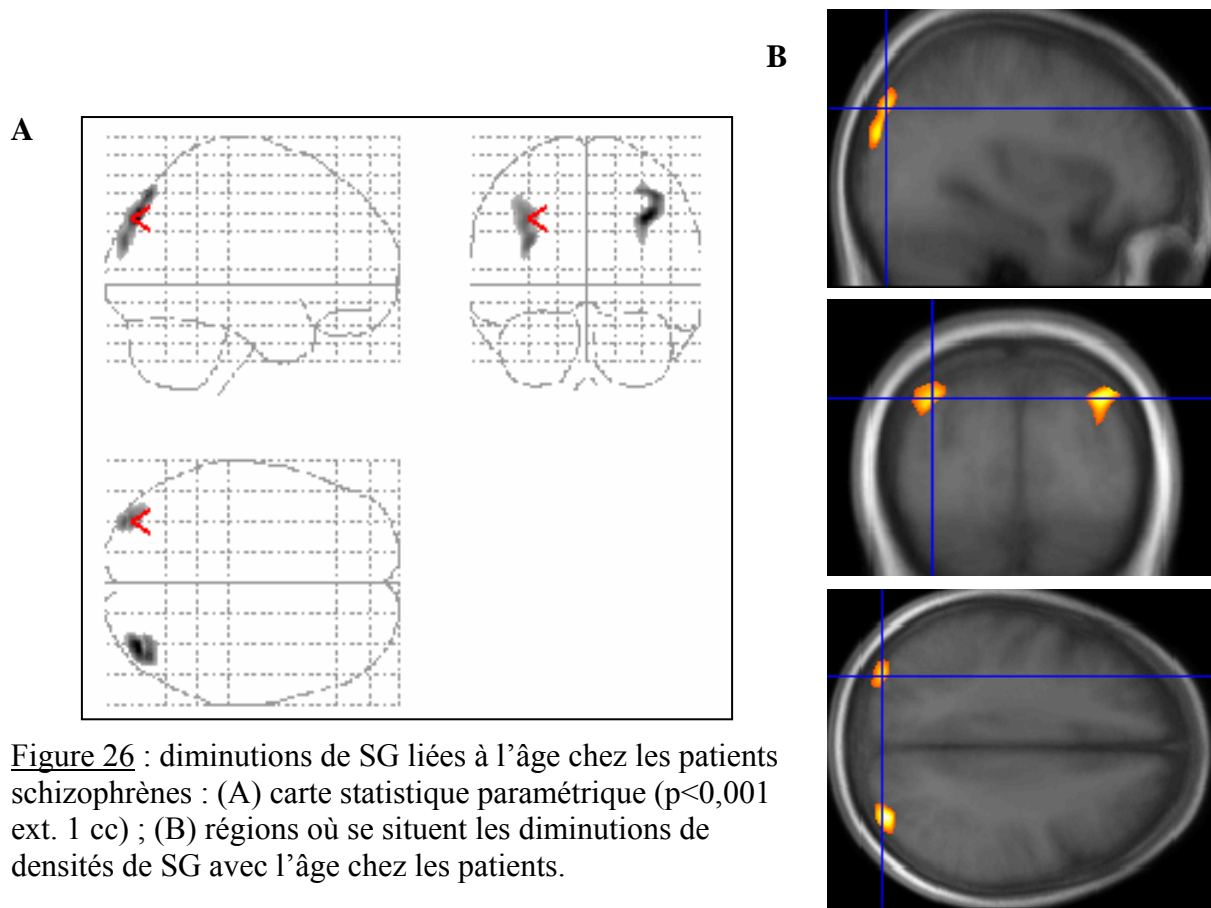


Figure 26 : diminutions de SG liées à l'âge chez les patients schizophrènes : (A) carte statistique paramétrique ($p < 0,001$ ext. 1 cc) ; (B) régions où se situent les diminutions de densités de SG avec l'âge chez les patients.

| INTER | Régions cérébrales | BA | Score z | p (FDR-cor) | Coordonnées stéréotaxiques | | | Volume du cluster (mm ³) |
|-------|-------------------------------------|----|-------------------------------------|-------------|----------------------------|-----|----|--------------------------------------|
| | Sillon pariéto-occipital/cuneus (D) | | | | x | y | z | |
| | | | Sillon pariéto-occipital/cuneus (G) | 19 | 3,02 | 0,7 | 35 | -81 |
| | | 19 | 2,5 | 0,7 | -33 | -89 | 35 | 2 |

Tableau 27 : localisation des déficits de SG chez les patients schizophrènes pour l'interaction.

BA : Aire de Brodmann; D : droit ; G : gauche.

2.4 Analyses corrélationnelles

Ces analyses ne mettent pas en évidence de régions cérébrales pour lesquelles la densité de SG diffèrerait en fonction du score cognitif à l'EM ou à la BREF.

3. DISCUSSION

Cette étude vise à préciser les différences en SG chez des patients schizophrènes d'âge-moyen et âgés en comparaison à une population appariée en âge et en sexe. Nous observons trois résultats principaux. D'une part, nous reproduisons des déficits de SG observés classiquement en relation avec l'âge (dilatation de la vallée sylvienne et atrophie temporale interne), mais aussi en relation avec la pathologie schizophrénique. En effet, les études réalisées chez des patients plus jeunes montrent comme ici, une implication des cortex frontaux et temporaux. D'autre part, nous observons des déficits de SG plus postérieurs rarement observés dans les cohortes de sujets jeunes. Ces dernières présentent les caractéristiques d'une sélectivité pour le patient schizophrène âgé, puisqu'à un seuil exploratoire, l'implication de ces régions semble en relation avec une perte plus rapide de SG chez ces derniers avec l'avancée en âge.

Nous discutons ces résultats comparativement aux données de la littérature en nous référant tout particulièrement à la méta-analyse de Honea *et al.* (2005). Celle-ci porte sur 15 études en VBM (voir figure 9, 1^{ère} partie – Chapitre 2 : Les modifications volumétriques cérébrales liées à la schizophrénie) dans la schizophrénie (N=390) versus sujets sains (N=364). Les auteurs rapportent des diminutions de densités en SG et SB chez les patients pour 50 régions (voir figure 27). Nous analysons également certaines données au vu de la littérature en volumétrie (pour revue voir Shenton *et al.*, 2001). Enfin nous envisageons les limites méthodologiques liées à ce travail.

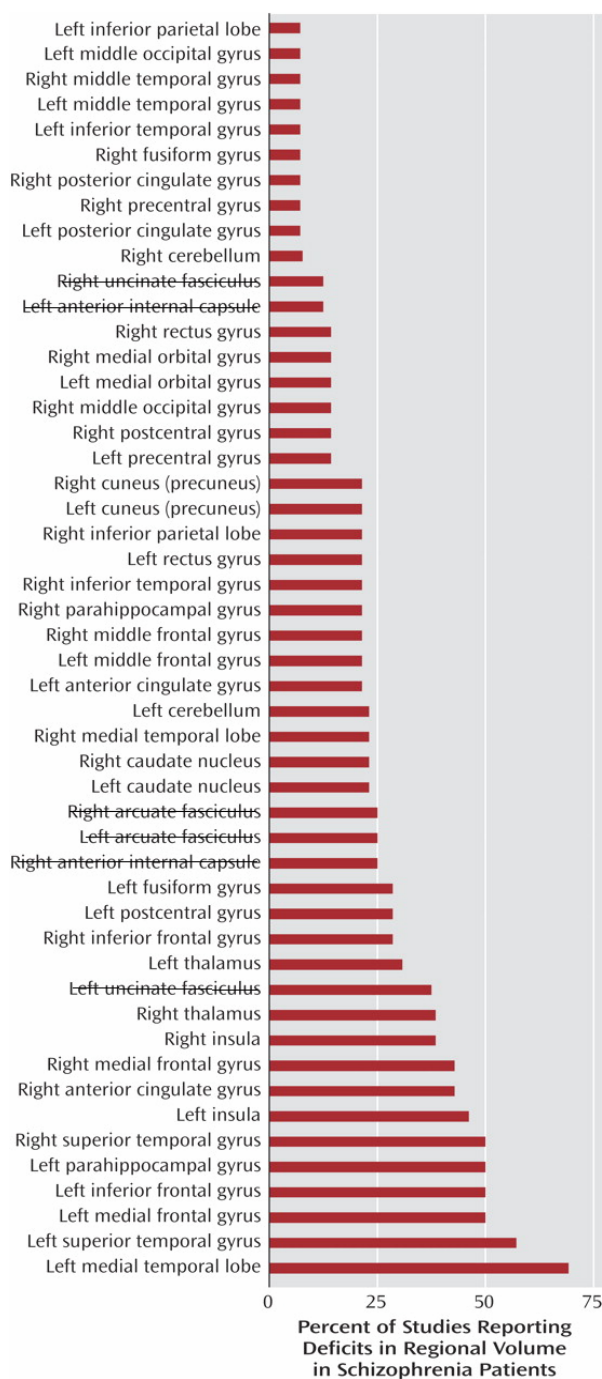


Figure 27 : pourcentages d'études en VBM (N = 15) rapportant des déficits de volume significatifs dans des régions cérébrales spécifiques chez des patients schizophrènes, d'après Honea et al. (2005).

Remarque : nous avons barré les régions concernées uniquement par la SB, que nous n'avons pas recherchées dans cette étude.

Les différences patients-témoins fréquemment rapportées dans la littérature

Nous avons montré des diminutions de densité de SG au niveau paraventriculaire. Ce résultat est difficile à interpréter puisqu'il est probable qu'il soit en rapport, au moins partiellement, avec un défaut de normalisation. Aussi, nous pensons que cette diminution de SG soit le résultat d'un élargissement du troisième ventricule. L'élargissement des ventricules est très classiquement rapporté dans la littérature. Shenton *et al.* (2001) rapportent, dans une revue, que sur 33 études volumétriques portant sur le troisième ventricule, 24 (73%) sont positives. Cependant, le troisième ventricule jouxte le thalamus, de sorte que cette dilatation ventriculaire pourrait être secondaire à une réduction en volume de SG au niveau du thalamus dans la schizophrénie.

Les études en VBM sont environ 40% à montrer une diminution volumétrique chez les patients schizophrènes dans cette structure, parfois bilatéralement (3 études). En raison du vaste réseau d'interconnexions entre le thalamus et d'autres régions du cerveau, certains auteurs ont postulé qu'il pourrait jouer un rôle central dans la physiopathologie de la schizophrénie (voir Andreasen, 1999). Ainsi les tâches d'abstraction-flexibilité et d'attention-concentration, atteinte dans la schizophrénie (et chez les patients de notre deuxième étude pour le processus d'abstraction), reposent sur des circuits impliquant le thalamus (Bornstein *et al.*, 1992).

Dans cette étude, nous rapportons des diminutions de densité de SG préfrontales dorsolatérales au niveau du gyrus frontal inférieur gauche (BA 47, dans le même cluster que le pôle temporal supérieur gauche, BA 38), au niveau de BA 45 du côté droit et au niveau du sillon calloso-marginal (BA 9/10). Des diminutions volumétriques sont retrouvées au niveau du gyrus frontal inférieur gauche dans la moitié des études de la méta-analyse de Honea et ses

collaborateurs. Dans l'étude d'Antonova *et al.* (2005), cette région (BA 45/47) se situe parmi les deux significativement déficitaires en volume, sans lien avec les variables cognitives à l'étude. En volumétrie, Wible *et al.* (1995) n'ont pas mis en évidence de différences de volume du cortex préfrontal entre patients et témoins. Mais, plus les patients avaient de symptômes négatifs, plus la diminution de volume était importante. Quatre études sont évoquées dans la revue d'Antonova *et al.* (2004) pour l'étude en volumétrie des liens entre le cortex préfrontal et des variables neuropsychologiques. Les diminutions de volume au niveau du cortex dorsolatéral sont corrélées avec de moindres performances en abstraction-flexibilité chez les patients. Maher *et al.* (1995) montrent un lien avec la mémoire contextuelle et non l'apprentissage par cœur, surtout chez les hommes.

Les différences patients-témoins attendues mais non retrouvées

Nous nous attendions à trouver des différences entre patients et témoins au niveau hippocampique. En effet, des déficits au niveau du lobe temporal médian sont fréquemment rapportés. Dans leur méta-analyse Honea *et al.* (2005) montrent que, pour l'hémisphère gauche, 9 des 13 études (70%) concernées font état de déficits de SG. Dans l'hémisphère droit, seulement 3 études (20%) montrent des différences. Parmi ces différences, une majorité se situe au niveau des hippocampes, comme reporté dans la figure 28.

| Study Number | Study | Peak Coordinates | | | | | | Smoothing Kernel Size (mm) | Statistical Analysis Used |
|--------------|------------------------------------|------------------|-------|--------|-------|-------|-------|----------------------------|---------------------------|
| | | Left | | | Right | | | | |
| | | x | y | z | x | y | z | | |
| 1 | Marcelis et al., 2003 (22) | 4.8 | 18.6 | 6.6 | | | | 4.2 | Cluster |
| 3 | Sigmundsson et al., 2001 (24) | -29 | -6 | -26 | | | | 4.2 | Cluster |
| 4 | Kubicki et al., 2002 (18) | -18 | -39 | 1 | | | | 6 | Cluster |
| 6 | Job et al., 2002 (32) ^a | -13.86 | -0.84 | -16.78 | 23.76 | -5.14 | -25 | 8 | Voxel peak height |
| | | | | | 21.78 | -6.9 | -21.5 | 8 | Voxel peak height |
| 7 | Shapleske et al., 2002 (23) | -20 | -8 | -156 | 17 | -2 | -25 | 4.2 | Cluster |
| 8 | Hulshoff Pol et al., 2001 (21) | -15 | -9 | -15 | | | | 4 | Cluster |
| | | -17 | -26 | -11 | | | | 4 | Cluster |
| 9 | Salgado-Pineda et al., 2003 (33) | -32 | -20 | -16 | | | | 8 | Cluster |
| 11 | Wright et al., 1999 (31) | -18 | -6 | -12 | 24 | -12 | -12 | 12 | Trend; voxel peak height |
| 13 | Moorhead et al., 2004 (33) | -27 | 2 | -17 | | | | 12 | Voxel peak height |
| | | -21 | -24 | -9 | | | | 12 | Voxel peak height |

^a The authors used a small-volume correction on the data for the temporal lobe.

Figure 28 : résumé des résultats significatifs de réductions de densité de volumes au niveau du gyrus temporal supérieur, d'après Honea *et al.* (2005).

Pourtant, notre étude ne met pas en évidence d'effet groupe ni d'interaction pour cette région (résultat non présenté). Autrement dit, nous n'observons pas de vieillissement accéléré dans cette région du cerveau chez des patients schizophrènes d'âge-moyen et âgés. Toutefois, nous constatons un effet de l'âge commun aux deux populations (bilatéral, voir figures 23 et 24) au niveau hippocampique : les patients et les témoins de cette étude ont à peu près le même degré de perte de SG dans cette région.

L'absence d'effet groupe pour cette région ne résulte très probablement pas d'un manque de puissance dans cette étude puisque nous observons un effet de l'âge. A-t-on à faire à une population de patients particuliers ? Ou bien, les témoins auraient-ils tendance à « rattraper » les patients en terme de perte de volume en SG ? Dans une étude récente, Van Haren *et al.* (2007) ont étudié 96 patients et 113 sujets sains sur une période de 5 ans et se sont intéressés à la progression des diminutions volumétriques. Ils ont ainsi observé que les trajectoires de changement entre patients et témoins sont différentes. Chez les patients, la perte excessive de volume de SG cérébrale prend place avant 45 ans. Au-delà de cet âge, les pertes observées chez les patients sont similaires à celles des témoins (voir figure 29). Ces auteurs n'ont pu faire de distinction entre les différentes régions cérébrales et suggèrent un effet global, sans exclure l'éventualité de différences sous-corticales. Dans cette étude, seuls 17 patients sont âgés entre 46 et 57 ans. Ces résultats sont à reproduire, notamment en se focalisant sur l'hippocampe, mais pourraient suggérer une « normalisation » de la diminution en SG chez certains patients schizophrènes avec l'âge. De plus, ce résultat va dans le sens de nos observations comportementales en mémoire épisodique, pour lesquelles nous n'observons pas de dégradation disproportionnée des performances chez les patients schizophrènes d'âge-moyen et âgés comparativement aux témoins.

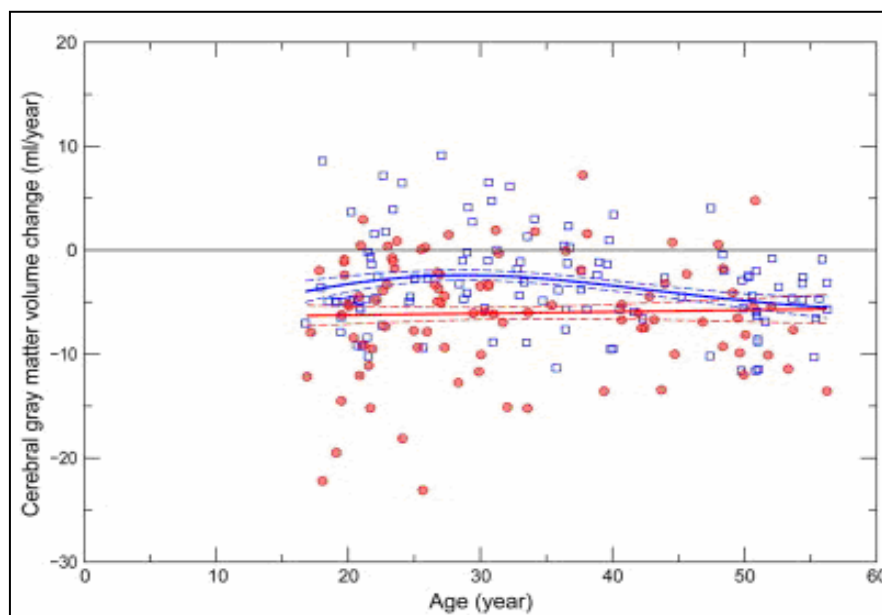


Figure 29 : changements de volume de SG cérébrale (mL/an) en fonction de l'âge, d'après Van Haren et al. (2008).

Les différences patients-témoins inattendues

Dans cette étude, nous observons des clusters bilatéraux – les plus importants en volume – au niveau de la jonction occipito-temporo-pariétale (BA 19/39). Ce résultat n'est pas isolé dans la littérature portant sur les patients schizophrènes mais ne fait pas partie des plus reproduits. Pourtant, dans notre étude, la distribution est bilatérale, de taille importante dans les deux hémisphères et à un haut niveau de significativité.

Dans l'hypothèse où l'implication de ces structures serait spécifique à l'évolution avec l'âge de la pathologie, nous nous attendrions à ce que cette atrophie devienne de plus en plus marquée avec l'avancée en âge. C'est justement le sens de l'interaction entre l'âge et la pathologie que nous avons recherchée. Bien que le niveau de significativité ne nous permette pas d'être catégorique, il semble bien y avoir une perte plus rapide de SG au niveau postérieur (jonction pariéto-occipitale, BA 19) chez les patients avec l'avancée en âge comparativement

aux témoins. Dès lors, nous nous interrogeons sur la spécificité de ces régions : seraient-elles associées spécifiquement au vieillissement cérébral des patients schizophrènes ? Ne seraient-elles impliquées qu'au delà de 50 ans ? Chez tous les patients de cet âge ?

Les résultats de cette interaction sont à considérer comme préliminaires car ils ne survivent pas à une correction pour tests multiples. Même si l'analyse n'a été effectuée que sur un volume de recherche réduit (régions trouvées significativement différentes entre patients et témoins), et s'il est cohérent entre les deux hémisphères, il est possible que ce résultat soit dû au hasard. D'autre part, bien que nous ayons inféré à partir de cette interaction qu'il existait une atrophie plus rapide chez les patients, il faut rappeler le caractère transversal de l'étude. Seule une étude longitudinale, pourrait confirmer une telle hypothèse. Enfin, pour conclure au caractère spécifique de l'âge, nous devons inclure un groupe de patients et témoins jeunes.

Les différences que nous observons au niveau du cluster pariéto-temporo-occipital (BA 39/19) en l'absence de liens avec les variables cognitives générales nous conduisent à nous interroger sur les fonctions cognitives sous-tendues par ces régions. Le gyrus angulaire (BA 39), selon une étude de Ramachandran et Oberman (2006) serait impliqué dans la compréhension de proverbes et de métaphores. Ces chercheurs ont constaté que 4 patients, lésés au niveau du gyrus angulaire gauche, interprétaient des proverbes et métaphores de façon littérale, ce malgré un bon niveau intellectuel.

Il est admis que parmi les patients schizophrènes, une majorité a des troubles de la pensée qui se traduisent par une interprétation littérale de proverbes (Sponheim *et al.*, 2003).

De plus, de récentes recherches indiquent que le cortex pariétal inférieur serait déterminant dans la capacité à distinguer les autres de soi (Decety et Sommerville, 2003). L'imitation réciproque (Decety *et al.*, 2002) engendre des activations au niveau du sillon temporal supérieur et du lobule pariétal inférieur. Plus précisément, le lobule pariétal inférieur gauche

était activé quand les sujets imitaient les autres tandis que la région homologue s'activait à droite lors d'une imitation par autrui. L'imitation et l'interprétation de proverbes fournissent des paradigmes écologiques – proche de la vie quotidienne – intéressant dans l'étude des représentations partagées en situations sociales, essentielles à la communication interpersonnelle. La cognition sociale – *i.e.* les processus cognitifs qui nous permettent de décoder et d'encoder notre environnement social – est un vaste domaine d'étude mais semble, en partie, sous-tendue par des réseaux impliquant celui que nous avons mis en évidence comme étant différent entre les patients et les témoins de notre étude. Ces données nous laissent penser que l'ajout de tests évaluant la cognition sociale devraient, à l'avenir, faire partie des bilans proposés aux patients.

La région – plus postérieure – pour laquelle nous observons une interaction entre l'âge et la pathologie (sillon pariéto-occipital, BA 19), nous amène à nous pencher plus globalement sur la voie visuelle dorsale.

Suite aux travaux fondateurs de Mishkin et Ungerleider publiés en 1982, on distingue deux grandes voies dans le traitement cortical de l'information visuelle : la voie ventrale, celle de l'identification de l'objet (le « quoi ? »), et la voie dorsale, celle de la position de l'objet (le « où ? »). On pense aujourd'hui que la fonction principale de la voie dorsale est de guider en temps réel les actions que nous dirigeons vers des objets du monde visuel. De plus, le traitement réalisé par cette voie serait largement inconscient. La voie dorsale serait une « voie de l'action » car en intégrant les relations spatiales entre l'organisme et l'environnement, elle nous permet d'interagir efficacement avec lui. Des lésions de cette voie et plus précisément des aires 19 et 7 de Brodmann entraîne un syndrome de Balint. Celui-ci se définit par une incapacité d'orienter le regard volontairement dans le champ visuel périphérique, associée à une ataxie optique et une inattention visuelle par atteinte bilatérale des régions pariéto-

occipitales et associée à une dysfonction frontale probable. La paralysie psychique du regard est caractérisée par l'impossibilité d'orienter volontairement son regard vers un point se trouvant dans son champ visuel périphérique, tandis que l'orientation automatique du regard, ne nécessitant aucune mise en jeu des fonctions supérieures, est possible. On note une grande pauvreté des mouvements oculaires spontanés, avec, en alternance, une errance puis une fixation spasmodique du regard. L'ataxie optique est caractérisée par l'impossibilité de diriger des actes volontaires et coordonnés sous le contrôle de la vision. Plus généralement, on désigne sous le nom d'ataxie visuo-motrice, l'impossibilité d'effectuer avec précision une saisie manuelle sous contrôle visuel. Le trouble attentionnel des patients atteints d'un syndrome de Balint, que l'on désigne également sous le terme de simultagnosie, peut se définir comme un rétrécissement concentrique du champ visuel fonctionnel : le patient est incapable de voir deux objets simultanément, chaque objet pouvant être détecté de manière isolée. La simultagnosie entraîne des difficultés dans le dénombrement, la lecture, l'écriture, le dessin, et l'interprétation d'images complexes.

Sur le plan anatomique, nous sommes proches de la région que nous avons identifiée comme potentiellement atteinte de façon spécifique dans le vieillissement associé à la schizophrénie. Toutefois, sur le plan clinique, les patients de notre étude n'arborent pas un tableau complet de syndrome de Balint. Ils ne présentent pas de lésions étendues dans cette région, mais une perte de SG. Nous évoquons ce syndrome dans la mesure où notre résultat nous a conduit à nous interroger sur les déficits associés classiquement à cette région et à chercher à identifier des tâches que nous pourrions proposer aux patients schizophrènes âgés ; si cette région se confirme comme étant particulièrement atteinte avec le vieillissement dans cette pathologie. Par ailleurs, l'errance du regard associée au syndrome de Balint pourrait s'apparenter aux troubles de l'exploration d'une scène visuelle tels que rapportés par des études utilisant des techniques d'enregistrement des mouvements oculaires (voir Minassian *et al.*, 2005).

Limites méthodologiques

Nous formulons un certain nombre de réserves méthodologiques se rapportant à cette étude. Tout d'abord, les effectifs sont réduits. Les résultats des effets groupe et âge sont néanmoins robustes dans la mesure où ils survivent à une correction pour tests multiples. Ensuite nous ne pouvons que constater qu'il existe une grande variabilité entre les sujets, particulièrement au sein du groupe de patients. Ces derniers ne sont pas homogènes sur le plan symptomatique et surtout sur le plan cognitif. Il serait utile à l'avenir de contraindre les critères d'inclusion en fonction des ces variables.

Nous n'avons pas été en mesure de montrer de lien entre les diminutions en SG et deux variables cognitives. Ces tests (surtout l'EM) sont multidéterminés et dépendent donc de régions cérébrales différentes. Nous manquons d'évaluations précises (ciblant une région cérébrale bien localisée). Pour la BREF – qui évalue les fonctions dites « frontales » – nous manquons probablement aussi d'effectif et d'homogénéité dans les performances.

De plus, les sujets ont été recrutés dans deux centres (*i.e.* deux pays) différents. Bien que nous ayons pris cette variable en compte lors du traitement des données, et si nous pouvons exclure un effet linéaire, nous ne pouvons pas écarter totalement de potentiels effets résiduels. Toutefois cela nous paraît peu probable dans la mesure où nous nous sommes assurés qu'il n'y avait pas de corrélations entre les variables d'intérêt et le centre.

En résumé, les données anatomiques cérébrales sont originales dans la mesure où nous n'avons connaissance d'aucune publication portant spécifiquement sur des patients schizophrènes d'âge-moyen et âgés. Si nous avons répliqué des données classiques de la

littérature, il nous a été aussi possible d'objectiver des régions atrophiées peut-être spécifiques au vieillissement. L'interprétation de ces données par un vieillissement accéléré demande à être étudié plus spécifiquement, soit sur un plus grand échantillon, comprenant également des patients jeunes, soit par une approche longitudinale.

DISCUSSION GENERALE

Malgré le vieillissement actuel de la population générale, l'exploration du vieillissement dans la schizophrénie est un champ de recherche très peu développé. Ainsi, bien que différents travaux aient permis de spécifier les troubles cognitifs dans la schizophrénie, la question de leur évolution avec l'âge reste à déterminer. Dans ce travail de thèse, nous avons souhaité déterminer l'existence de différences spécifiques entre les profils cognitif et neurobiologique associé au vieillissement normal et ceux observés chez des patients schizophrènes d'âge-moyen et âgés.

A partir des déficits identifiés chez les patients schizophrènes jeunes et lors du vieillissement normal, nous nous sommes particulièrement intéressés à l'évaluation de la mémoire, des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement.

Sur la base d'échelles de fonctionnement global, nous avons émis l'hypothèse d'un vieillissement de type pathologique dans un sous-groupe de patients schizophrènes dans la mesure où leurs performances diminuent de manière disproportionnée comparativement aux témoins. La seconde étude comportementale nous a permis de préciser ce résultat. Chez des patients d'âge-moyen et âgés, à l'instar de ce qui a déjà été montré chez des patients jeunes, toutes les performances neuropsychologiques ne sont pas atteintes de manière disproportionnée. Nous avons mis en évidence que certains domaines cognitifs sont préservés alors que d'autres sont perturbés avec l'âge chez les patients. Nous pouvons, dès lors, chez ces patients, parler de vieillissement pathologique qualitatif. En l'occurrence, nous avons identifié que les fonctions exécutives – et plus particulièrement un processus exécutif appelé flexibilité réactive – ainsi qu'une tâche de vitesse de traitement psychomoteur sont particulièrement atteintes. Enfin, dans notre étude en imagerie, nous avons identifié une région cérébrale dans laquelle les diminutions de densité de substance grise pourraient être

spécifiques au vieillissement dans la schizophrénie. La mise en évidence de cette région, occipito-pariétale, a été une surprise. Ce résultat n'en est que plus intéressant mais exige d'être confirmé.

La plupart de nos résultats ayant été discutés indépendamment, nous proposons de poursuivre la discussion de ce travail en reprenant les trois grandes questions que soulève cette thèse.

Peut-on parler de vieillissement pathologique chez les patients atteints de schizophrénie?

Sur le plan cognitif, nous avons considéré que si les performances cognitives des patients diminuaient avec l'avancée en âge de manière plus marquée chez les patients que chez les témoins, alors la diminution des performances serait disproportionnée et pourrait correspondre à un vieillissement pathologique chez les patients (*i.e.* présence d'une interaction entre l'âge et la pathologie).

C'est ce que nous observons dans notre première étude : plus l'âge des patients augmente, plus leurs performances aux échelles de fonctionnement cognitif global diminuent, ce dans des conditions où les scores des témoins ne se détériorent pas. Pour la BREF, les scores baissent de façon disproportionnée dès 50 ans.

Toutefois, nous ne pouvons que suggérer ces déficits disproportionnés du fonctionnement cognitif global chez les patients avec l'âge. En effet, les outils d'évaluation utilisés ciblent un dépistage rapide des déficits cognitifs associables à un processus démentiel. Nous avons, sans surprise, constaté un effet plafond à ce type de tâches chez les témoins. Ceci pose un problème quant à l'interprétation des résultats. L'interaction observée pourrait être due seulement à cet effet. De plus, les groupes de patients ne sont pas homogènes. Dans nos études, nous avons recruté les patients sur des critères de diagnostic et d'âge indépendamment

de leur cadre de vie. Ainsi, le groupe de patients jeunes est exclusivement ambulatoire, ils vivent chez leurs parents, en appartement ou foyer et travaillent pour certains tandis que les groupes de patients d'âge-moyen et âgés vivent plus souvent en institution (respectivement 48% et 95%). Aussi, nous nous sommes posés la question de l'influence du cadre de vie sur nos résultats. Ce d'autant plus que cette étude était européenne et que les pratiques institutionnelles diffèrent entre la France et le Luxembourg. A titre indicatif, nous avons réalisé des comparaisons selon le cadre de vie des patients. Il en ressort qu'en incluant uniquement les patients français, les performances sont significativement plus faibles chez les patients institutionnalisés.

Ceci nous conduit à nous poser la question du rôle de l'institutionnalisation et des liens entre le mode de vie et les performances cognitives. A cet égard, répondre à cette question est d'autant plus difficile qu'une analyse approfondie de la littérature nous a permis de constater que, sur la vingtaine d'auteurs publiant sur le sujet, la moitié vient de l'université de Californie à San Diego, deux tiers sont issues de l'équipe de l'école de Médecine du Mont Sinaï à New York. Nous ne pouvons que constater la prédominance américaine dans le domaine. De plus, nous verrons que les équipes des côtes américaines Est et Ouest se sont spécialisées dans deux populations de patients différentes. Le point commun et la force de ces équipes sont le nombre important de patients inclus dans leurs études. Néanmoins, jusque là, sur 10 études publiées, 9 émanent de ces équipes ; autrement dit, de deux grands échantillons de patients. Il y a ainsi une surreprésentation des mêmes patients dans la littérature sur le sujet.

Les chercheurs new-yorkais ont étudié le vieillissement de patients schizophrènes institutionnalisés et ont mesuré le fonctionnement cognitif au moyen d'outils élémentaires comme le MMSE. Les conclusions de leurs études transversales (Bowie *et al.*, 2004 ; Harvey,

Lombardi *et al.*, 1995 ; Harvey *et al.*, 1997 ; Putnam et Harvey, 2000) vont dans le sens de perturbations cognitives importantes. Les études longitudinales (Friedman *et al.*, 2001 ; Harvey, Parella *et al.*, 1999 ; Harvey, Silverman *et al.*, 1999 ; Harvey *et al.*, 2003 ; Putnam *et al.*, 1996) portent sur des suivis de 1 à 6 ans : elles concluent à un déclin modéré des performances au MMSE et précisent que ce déclin cognitif s'accélère après 65 ans.

Les publications issues de l'équipe californienne traitent de patients suivis en ambulatoire (Heaton *et al.*, 1994 ; Eylar-Zorrilla *et al.*, 2000 ; Palmer *et al.*, 1999 ; Twamley *et al.*, 2003).

Les évaluations sont généralement plus détaillées sur le plan neuropsychologique. Ces études – transversales et longitudinales – concluent à une absence de déclin lié à l'âge. Néanmoins, la moyenne d'âge de leurs échantillons n'excède pas les 55 ans et les plus de 65 ans sont sous-représentés. De plus, nous pensons que conclure à une absence de déclin sur la base d'observations transversales est incorrect.

Nous avons constaté que les résultats fluctuaient selon l'équipe de recherche et par conséquent selon le cadre de vie. Pour étudier le rôle de l'institutionnalisation dans les troubles cognitifs des patients schizophrènes âgés, plusieurs stratégies peuvent être employées, toutes comportant de graves lacunes méthodologiques. Par exemple, une étude cas-témoins pourrait comparer les performances cognitives de deux patients schizophrènes – appariés sur des variables démographiques et cliniques – admis au même moment, de préférence dans la même institution. La variable d'intérêt distinguant ces deux patients serait que l'un d'eux soit institutionnalisé chroniquement et le second, une fois stabilisé bénéficierait d'un suivi en ambulatoire et ne serait hospitalisé à nouveau qu'en cas de rechute. Bien qu'aucune étude de ce genre n'ait été rapportée, une observation (voir Davidson et Haroutunian, 2000) suggère que des patients sortis de l'institution auraient un fonctionnement cognitif légèrement meilleur que des patients qui sont restés institutionnalisés. Cette donnée pourrait être interprétée comme une preuve que l'institutionnalisation est reliée causalement

aux troubles cognitifs. Toutefois, cette conclusion est biaisée parce que l'attribution d'un patient au groupe institutionnalisé ou ambulatoire ne peut pas être randomisée. Les patients qui ont de meilleures performances cognitives sont plus susceptibles de rester dans la communauté. Il est donc très probable que les troubles cognitifs soient un facteur de sélection pour l'institutionnalisation à long terme, plutôt que l'institutionnalisation chronique la cause des déficits cognitifs. Une autre approche pour séparer les effets de l'institutionnalisation et de la pathologie est de comparer les performances de patients schizophrènes âgés à celles d'un autre groupe de patients institutionnalisés chroniques telles que des patients souffrant de troubles de l'humeur. Davidson et Haroutunian (2000) ont suivi 50 patients hospitalisés pour un trouble de l'humeur. La plupart était institutionnalisée depuis plus de 20 ans. La moyenne des scores au MMSE des patients avec un trouble de l'humeur était significativement meilleure que celle des patients schizophrènes. De plus, il n'y avait pas de corrélation entre le nombre d'années d'institutionnalisation et le MMSE dans le groupe des troubles de l'humeur, alors qu'une corrélation – bien que faible – entre ces variables était trouvée dans le groupe de patients schizophrènes âgés. Ces données pourraient indiquer que les patients âgés souffrant de troubles de l'humeur ont un meilleur fonctionnement cognitif que les patients schizophrènes placés en institution. Mais les différences entre les deux groupes n'étaient pas cliniquement significatives. Bien que la comparaison entre ces deux groupes suggère un effet spécifique de la schizophrénie plutôt qu'un effet généralisé liée à l'institutionnalisation, cela n'exclut pas totalement que le placement en institution puisse contribuer aux déficits cognitifs dans les deux pathologies. Nous pouvons émettre l'hypothèse que la déficience cognitive est un point de convergence dans de très graves formes de schizophrénie et de troubles de l'humeur.

En résumé, il est probable que les altérations cognitives soient plutôt un facteur de sélection pour l'hospitalisation à long terme puis un motif de maintien qu'un résultat inévitable du

placement à long terme. Si tel est le cas, il semble que les corrélations entre le niveau cognitif et les capacités de fonctionnement dans la vie quotidienne observées chez les patients schizophrènes jeunes soient valables chez les patients plus âgés.

La question du mode de vie se pose également dans le choix des sujets du groupe contrôle. Dans nos études, il est probable que l'appariement des témoins et des patients soit meilleur pour les groupes jeunes que pour les deux autres groupes. En effet, le cadre de vie est le même pour tous les sujets jeunes (vie dans la communauté) alors que pour ceux d'âge-moyen et âgés, l'institutionnalisation ne concerne que les patients. Les sujets sains, au même âge, arrivent souvent à l'apogée de leur carrière. Nous ne pouvons que supposer que ces conditions de vie influencent les résultats.

Nous nous interrogeons sur la méthodologie employée : doit-on étudier les patients selon leur lieu de vie ? Ce d'autant que le choix de la population selon ce paramètre influence la méthodologie sur le plan des évaluations réalisables. Peut-on considérer qu'en sélectionnant les patients sur les seuls critères diagnostiques et d'âge, nous obtiendrons un échantillon représentatif de l'ensemble des patients ? Il nous semble difficile de répondre à cette question. Au vu du manque actuel d'études de suivis à long terme de patients schizophrènes, il reste malaisé de caractériser les différents modes d'évolution. Se peut-il qu'un certain nombre de patients « échappent » au recrutement des études ? En effet, ces dernières évaluent des patients nécessairement en contact avec la profession. Le sont-ils car ils continuent d'avoir besoin de soins en psychiatrie ? Nous nous demandons s'il pourrait y avoir une sous population de patients qui auraient rompu ces liens ? Si oui, pour quelles raisons ? Vivent-ils avec leurs symptômes ? N'en ont-ils plus ? Suivent-ils encore un traitement psychotrope ? Peut-on faire une distinction entre villes et campagnes ?

Ces questions, même sans réponses nous semblent importantes à soulever dans la mesure où la tendance à la désinstitutionalisation est devenue la règle en psychiatrie. Qu'en est-il de ces patients qui vivent la plupart du temps dans la communauté ? Une étude (Ran *et al.*, 2004) s'est intéressée à caractériser des patients schizophrènes de trois groupes d'âge (jeune, d'âge-moyen et âgés) vivant dans la communauté sur les plans démographique et clinique. Les principaux résultats de cette investigation sont les suivants : (i) l'entrée dans la maladie s'est faite significativement plus tard dans le groupe le plus âgé, (ii) la symptomatologie ne diffère pas entre les trois groupes (hallucinations, délires, hostilité et symptômes négatifs), (iii) le taux de rémission partielle ou complète des patients âgés comme des plus jeunes se situe entre 35 et 45%, il y a donc un potentiel de rémission même chez des sujets d'âge avancé, (iv) le fonctionnement social n'est pas significativement différent entre les groupes, le niveau d'éducation est plus faible chez les plus âgés. Toutefois, il s'agit d'une étude réalisée sur des patients vivant dans les campagnes chinoises, où le taux d'hospitalisation est probablement plus faible que dans d'autres régions du monde. Auslander et Jeste (2004) ont évalué la prévalence du taux de rémission prolongée de patients ambulatoires âgés. Ils constatent que sur 155 schizophrènes, 8% remplissent ces critères. Ce pourcentage est plus faible que dans certaines études (Harding *et al.*, 1987b).

Dans les deux études comportementales de ce travail, la quasi-totalité des patients prennent un traitement antipsychotique. Nous avons constaté que les doses et types de traitement pris dans les trois groupes d'âge de patients n'étaient pas différents et n'étaient pas corrélés aux variables cognitives et cliniques à l'étude. Nous nous interrogeons néanmoins sur les effets d'une prise à très long terme d'un traitement antipsychotique typique et/ou atypique sur les fonctions cognitives.

Les traitements antipsychotiques dits classiques, typiques ou conventionnels ont été introduits sur le marché dans les années 50 et bloquent les récepteurs D2 à la dopamine. D'après Jeste *et al.* (1999) jusqu'à 60% des patients prenant un tel traitement au long cours développeraient une dyskinésie tardive. Sur le plan symptomatique, bien que très efficaces sur les symptômes positifs, ils agissent peu sur le versant négatif. En ce qui concerne la cognition, il existe un certain consensus sur le fait que les antipsychotiques typiques ont un effet limité (bénéfique ou défavorable) sur le fonctionnement cognitif (Spohn *et al.*, 1989). Toutefois, les biais sont parfois importants dans ces études (voir Blyler et Gold, 2000) et certaines concluent à l'inverse à une influence néfaste sur l'apprentissage procédural (Bedard *et al.*, 1996, 2000).

Les traitements atypiques sont apparus dans les années 90 et sont des antagonistes dopaminergiques et sérotoninergiques. La littérature visant à démontrer la supériorité de ces derniers traitements sur les précédents est très développée. D'après Harvey et Keefe (2001), 6 des 7 études randomisées en double aveugle publiées à cette époque sur le sujet rapportent des améliorations significatives sur le plan cognitif pour au moins une des variables étudiées. Cette revue précise que les tailles moyennes de l'effet mesurées pour les améliorations sont modérées. Par ailleurs, des auteurs (Van Haren *et al.*, 2007) ont observé que, plus la dose cumulée de clozapine et d'olanzapine prise pendant l'intervalle est importante, moins la diminution de SG l'était au niveau frontal. Autrement dit, le nombre d'épisodes et un traitement antipsychotique atypique modulent la perte volumétrique dans cette région. Ces données sont pour le moment non répliquées et concernent le sujet jeune. Dans notre étude en VBM, nous n'avons pas pu mesurer les différences de perte de SG entre patients sous antipsychotiques typiques et atypiques étant donné l'effectif et la répartition de notre échantillon. Une prochaine étude pourrait s'intéresser à cette question.

Chez les patients âgés, la seule question à avoir été posée dans la littérature sur l'influence des traitements est celle du passage d'un traitement conventionnel à un traitement atypique.

Davidson *et al.* (2000) ont constaté, dans une étude à grande échelle sur un an, une amélioration clinique chez des patients schizophrènes âgés. Jeste, Barak *et al.* (2003) font le même constat et trouvent également de meilleurs scores cognitifs (mémoire épisodique, fonctions exécutives et habiletés motrices) après un passage sous antipsychotiques atypiques chez des patients âgés. L'impact sur le plan fonctionnel n'est pas encore connu. La différence majeure entre les deux types de traitements se situe au niveau des effets indésirables : dyskinésie tardive et syndrome extrapyramidal (Jeste *et al.*, 1999, 2003 ; Davidson *et al.*, 2000). Nous n'avons pas mesuré les symptômes extrapyramidaux et mouvements anormaux, ce qui constitue une limite de nos études. En effet, Palmer *et al.* (1999) ont trouvé un lien entre les symptômes extrapyramidaux et des mesures neuropsychologiques, surtout avec l'apprentissage.

Les patients schizophrènes, même âgés, prennent majoritairement – et quasi systématiquement – un antipsychotique auquel peut s'ajouter un traitement anticholinergique visant à rétablir l'équilibre du contrôle musculaire perturbé par certains antipsychotiques et à en atténuer les effets secondaires. Nous ne pouvons donc pas écarter une influence nuisible des traitements anticholinergiques mais force est de constater que l'ensemble de ces données est difficile à interpréter. Il nous semble réducteur d'expliquer ces différences cognitives par le seul effet délétère de ce type de traitement. Ce d'autant que les effets sont décrits sur la mémoire (Strauss *et al.*, 1990), or, dans notre deuxième étude, nous ne constatons pas de dégradation disproportionnée des capacités mnésiques.

Les benzodiazépines, molécules anxiolytiques, font souvent partie des prescriptions des patients schizophrènes. Nous avons exclu les patients suivant un traitement par benzodiazépines dans la mesure où ce type de médication a un effet délétère sur la mémoire épisodique (voir Vidailhet et Danion, 1995) et sur d'autres aspects de la cognition comme les

habiletés visuospatiales et le traitement de l'information ; ce en prise aigue ou chronique (voir Stewart, 2005 pour revue).

En résumé, sur le plan des traitements psychotropes, nous n'avons pas exclu les patients avec un traitement anticholinergique mais nous avons exclu ceux sous benzodiazépines. Malgré la présence d'un correcteur chez environ la moitié des patients, les évaluations mnésiques ne se dégradent pas de manière disproportionnée dans nos travaux. En ce qui concerne les traitements antipsychotiques, nous n'avons pas mis en évidence de différences sur le plan cognitif entre les deux types de traitement antipsychotiques. L'ensemble de ces données ne permet néanmoins pas de statuer sur les effets d'une prise chronique de traitements psychotropes et nous ne pouvons exclure complètement l'hypothèse selon laquelle les perturbations cognitives observées pourraient être dues, en partie, aux effets de ces traitements.

Au total, sur le plan cognitif, il pourrait exister un vieillissement pathologique dans un sous-groupe de patients schizophrènes comparativement à des sujets contrôles. Ces patients pourraient présenter une forme sévère de la pathologie associée à une dégradation cognitive plus marquée. Ils auraient tendance à être institutionnalisés, à expérimenter une symptomatologie négative marquée et à être plus âgés. Ceci étant, on ne peut éliminer l'hypothèse selon laquelle l'interaction observée serait le reflet de la plus grande gravité initiale des troubles schizophréniques. Les patients étant d'emblée plus atteints, leur évolution pourrait être plus péjorative sans que cela ne corresponde à un vieillissement pathologique spécifique. Ainsi la présence d'une interaction entre l'âge et la pathologie pourrait être liée au fait que certains patients sont très altérés dès le début de leurs troubles. Afin de mieux comprendre les différences entre ces sous-groupes de patients âgés, il faudrait des études

longitudinales comparatives portant sur un nombre plus important de patients vivant dans la communauté et de patients institutionnalisés, ce bien au-delà de 65 ans.

Sur le plan anatomique, nous avons également observé une interaction entre l'âge et la pathologie : la probabilité de présence de substance grise au niveau occipito-pariétal (BA 19) diminue de manière disproportionnée avec l'âge chez les patients.

Nous avons donc un argument qui pourrait laisser penser à un vieillissement cérébral pathologique. Néanmoins, celui-ci manque de robustesse et ne peut rester sans reproduction. Notre effectif est insuffisant et la puissance trop faible pour conclure à une perte accélérée de substance grise au niveau de BA 19. S'agit-il d'une zone spécifiquement touchée lors du vieillissement des patients schizophrènes ? Concerne-t-elle l'ensemble des patients ? Nous avons vu que les liens entre capacités cognitives et cadre de vie sont à prendre en compte, peut-on penser que le fait de vivre en institution ou dans la communauté puisse avoir des effets sur le cerveau ? La tendance nous amènerait probablement à conclure que les anomalies cérébrales observées chez des patients schizophrènes sont la conséquence même du trouble. Pourtant, une étude de Diamond *et al.* (1975) nous permet de nous poser la question autrement : ces anomalies pourraient-elles être la conséquence du cadre de vie (en tout cas chez les patients en hospitalisation chronique) ? En effet, ces auteurs ont observé que le nombre et la longueur des synapses étaient moindres chez des rats élevés en milieu appauvri. Nous nous interrogeons dès lors sur nos observations : les déficits en SG observés sont-ils la conséquence de la pathologie ou, pour certains, du cadre de vie ?

Dans notre étude, nous n'avons pas suffisamment de patients pour pouvoir nous pencher sur d'éventuelles différences de SG selon que les patients soient ambulatoires ou hospitalisés, autrement dit selon la richesse de leur cadre de vie. Des travaux futurs pourraient tenter de répondre à cette question.

Pour finir, nous suggérons qu'il existe un vieillissement pathologique sur le plan cérébral au niveau postérieur. Ce résultat est original et n'a donc pas pu être confronté à la littérature. Il demande de ce fait à être reproduit et confirmé dans de prochains travaux et, chez des patients schizophrènes plus âgés (au-delà de 65 ans).

Toutes les fonctions neuropsychologiques sont-elles concernées par un vieillissement pathologique chez les patients schizophrènes ?

Après avoir suggéré un vieillissement pathologique du fonctionnement cognitif global, nous avons souhaité savoir si l'avancée en âge des patients se traduit par des profils neuropsychologiques particuliers. Autrement dit, peut-on parler de vieillissement pathologique sur le plan qualitatif ? Le problème auquel nous sommes confrontés ici est que, si l'hypothèse d'un vieillissement pathologique est vraie, elle concerne probablement un sous-groupe de patients ; qui sont précisément ceux qui n'ont pas pu être inclus dans cette deuxième étude car trop altérés pour réaliser un bilan neuropsychologique approfondi. Ce biais de sélection pris en compte, nous avons malgré tout observé que certaines fonctions semblent atteintes de manière disproportionnée. En effet, dans notre deuxième étude, nous avons constaté que seuls le processus de flexibilité réactive (fonctions exécutives) et une tâche de vitesse de traitement psychomoteur remplissaient les conditions statistiques pour être considérés comme atteints de manière disproportionnée avec l'âge chez les patients. Dans cette recherche, d'autres processus exécutifs (flexibilité spontanée, attention divisée, évaluation rapide) sont préservés, de même que la mémoire épisodique : il n'y a pas, chez ces patients, de déficit disproportionné général.

Toutefois, ce résultat ne peut être superposé à celui obtenu dans la première étude dans la mesure où les échantillons de patients d'âge-moyen et âgés ne sont pas strictement les mêmes. Nous avons ainsi 19 patients de moins dans ces deux groupes. De plus, ces patients se différencient de l'ensemble de ceux avec lesquels nous avons pratiqué le bilan neuropsychologique complet sur les plans démographique, clinique et cognitif. Nous nous interrogeons dès lors sur la généralisation de ces résultats à l'ensemble des patients.

Malgré cela, ce résultat n'est pas isolé puisque Fucetola *et al.* (2000) ont obtenu des résultats similaires dans une étude transversale à la méthodologie très proche de celle que nous avons employée. Ils ont mis en évidence une interaction significative entre l'âge et la pathologie pour la composante abstraction-flexibilité (mesurée à l'aide des mêmes scores au WCST que ceux que nous avons retenu et du nombre total d'omissions au *Visual-verbal test*). Néanmoins, dans cette étude, les auteurs n'ont pas vraiment respecté les conventions admises dans la constitution de groupes de sujets d'âge-moyen et âgés : ils ont considéré 36-49 ans et 50-75 ans comme tranches d'âge respectives pour ces groupes. Ils obtiennent donc un résultat pour un groupe de patients âgés qui n'a pas 60 ans. De plus, ces auteurs concluent parfois à une absence de déclin cognitif sur la base d'observations transversales, ce qui nous paraît incorrect au vu de la méthodologie employée.

Ces auteurs ont réalisé leurs analyses sur des composantes cognitives et ont également évalué les capacités motrices perceptuelles (composante dans laquelle ils ont regroupé le TMT A et B et le Code). Lorsque l'on regarde leurs résultats de plus près, cette composante semble très atteinte – autant que l'abstraction-flexibilité – chez les patients comparativement aux témoins. Néanmoins, il est possible que ces auteurs n'aient pas pu mettre en évidence d'interaction pour cette composante en raison d'un écart moins important entre patients et témoins pour cette composante comparativement à celle mesurant l'abstraction-flexibilité. Ainsi, nous

émettons l'hypothèse que ces auteurs n'ont pas obtenu de résultats similaires aux nôtres pour le TMT A parce qu'ils ont regroupé les tâches en composantes, probablement multi-déterminées. Dans leur composante capacités motrices perceptuelles nous retrouvons également le TMT B et le Code. Or, le Code est un test très sensible au vieillissement normal, ce qui pourrait expliquer l'absence de différences disproportionnées chez les patients comparativement aux témoins dans leur étude. De plus la partie B du TMT fait plutôt appel à des processus exécutifs de flexibilité.

La littérature nous donne peu de pistes pour interpréter ce ralentissement croissant et disproportionné avec l'avancée en âge des groupes de patients au TMT A en l'absence d'une telle interaction aux autres variables estimant le ralentissement psychomoteur. Nous avons fait l'hypothèse que seul ce sous-test est réalisé de moins en moins vite en raison d'un coût cognitif plus important chez des patients d'âge-moyen et âgés par rapport aux témoins. En effet, dans cette tâche les sujets doivent relier de manière croissante des chiffres. Nous pensons que le maniement des chiffres est très routinier chez des sujets sains alors qu'il pourrait l'être beaucoup moins chez les patients. Aussi la tâche serait peu sensible au vieillissement normal.

En résumé, ces résultats sur le plan neuropsychologique nous semblent robustes sur le plan statistique et ne sont très probablement pas liés au hasard. Nous interprétons nos données comme le reflet d'atteintes cognitives qualitatives avec l'avancée en âge des patients. Néanmoins, le résultat que nous obtenons en IRM ne va pas dans le sens des observations comportementales. En effet, nous ne retrouvons pas de perte de densité de substance grise disproportionnée avec l'âge au niveau frontal (mais au niveau pariéto-occipital) comme nous aurions pu nous y attendre avec des déficits en fonctions exécutives.

Nous proposons que des évaluations neuropsychologiques, moins courantes, estimant les capacités sous-tendues par la voie visuelle dorsale pourraient être proposées aux patients afin de voir si cette différence morphologique a un corrélât neuropsychologique. L'exploration du fonctionnement de la voie dorsale se fait généralement par des épreuves simples mettant en jeu le traitement de l'espace. Un premier moyen est de demander au sujet de décrire des scènes visuelles. Ceci permet d'évaluer les capacités de perception simultanée d'objets multiples, la stratégie d'exploration visuelle de l'espace et la compréhension des rapports spatiaux entre les différents éléments d'une scène visuelle. Nous n'avons pas fait cela dans notre protocole. Si l'on examine les déficits reliés à une lésion occipito-pariétale, il est intéressant de considérer l'ataxie optique. Celle-ci est une incapacité à saisir les objets perçus visuellement. Le sujet va saisir le vide à côté de la cible ou, inversement, cogner la cible avant son mouvement de saisie. Ce symptôme résulte d'une impossibilité à guider le geste par la vision, alors qu'il n'existe pas de déficit gestuel en soi et que tous les gestes ne nécessitant pas de contrôle visuel sont parfaitement réalisés. Là non plus, nous n'avons pas mesuré ce type de manifestations. Toutefois, nous admettons que l'idée de mettre en correspondance directe des diminutions de densités de SG à des tests neuropsychologiques a ses limites et qu'il y a une possibilité pour que cette piste soit infructueuse.

Enfin, malgré une batterie neuropsychologique approfondie, nous n'avons aucune mesure écologique ; c'est-à-dire relative à des mises en situation concrètes et mimant des problèmes rencontrés dans la vie quotidienne. Là aussi, le lien entre de telles mesures doit être établi avec le fonctionnement concret du patient et des tests écologiques spécifiques devront être développés pour des sous-groupes de patients schizophrènes âgés.

Les perturbations observées chez les patients schizophrènes après 50 ans sont-elles imputables à une démence de type Alzheimer ?

Depuis le concept de *dementia praecox* de Kraepelin (1919), la littérature en psychiatrie débat sur l'évolution, systématique ou non, des patients atteints de schizophrénie vers la démence. La maladie d'Alzheimer est, de loin, le syndrome démentiel le plus fréquent. En nous interrogeant sur la question d'un vieillissement pathologique chez les patients schizophrènes, nous avons recherché les similitudes avec la démence de type Alzheimer.

Dans nos travaux, nous avons opté pour un certain nombre d'échelles globales très utilisées dans l'évaluation du déclin cognitif.

Dans notre première étude, nous avons observé que les patients schizophrènes âgés ont un score moyen au MMSE de 17. Ce qui représente un écart de 7 points avec le groupe d'âge-moyen et de 10 points avec les patients jeunes. Si l'on considère, ces scores en terme de perte par an, cela correspond à moins d'un demi point de perte quelle que soit le groupe de référence (âge-moyen ou jeune).

Pour l'échelle de Mattis, la moitié des patients des 3 groupes obtient un score inférieur au seuil pathologique. Parmi eux, 28% ont un profil de détérioration de type cortical calculé à partir des sous-scores de l'échelle.

Les patients âgés de la deuxième étude obtiennent quant à eux un MMSE moyen de 23,8 et ils sont 22% avec un profil de détérioration de type cortical à la Mattis.

Cette seconde étude comportementale nous a également permis de constater que les capacités mnésiques des patients âgés n'étaient pas atteintes de manière disproportionnée comparativement à des sujets témoins.

Davidson *et al.* (1995) ont montré que le déclin au MMSE est de 10% par décade dans une étude où ils comparaient des patients schizophrènes âgés de 20 à 85 ans.

Les résultats des études transversales (Heaton *et al.*, 1994 ; McBride *et al.*, 2002) comparant les performances cognitives de patients schizophrènes âgés à des patients Alzheimer sont cohérents et montrent des profils de perturbations dissemblables entre les deux populations. Heaton *et al.* (1994) ont comparé les performances neuropsychologiques de patients schizophrènes âgés (56 ans en moyenne) à celles de patients Alzheimer (66 ans en moyenne et diagnostiqué depuis 3 ans environ) et de sujets contrôles. Nous retenons de cette recherche que les patients schizophrènes âgés ont des performances similaires aux patients Alzheimer en Abstraction-flexibilité (TMT B, WCST et un test de catégorisation) mais que ces derniers sont plus faibles à toutes les autres variables neuropsychologiques (compétences verbales, motrices, perceptuelles, sensorielles et attentionnelles). La mémoire différencie également les deux groupes puisque les patients schizophrènes âgés obtiennent des scores proches des témoins en rappel différé (verbal et visuel) et oublient significativement moins que les patients Alzheimer. Dans l'étude de McBride *et al.* (2002), les patients schizophrènes sont également meilleurs que les patients Alzheimer en mémoire épisodique (rappel et oubli). Ces auteurs rapportent que ces derniers sont cependant moins perturbés que les schizophrènes en dénomination. Les études longitudinales (Harvey, White *et al.*, 1995 ; Friedman *et al.*, 2001) illustrent un déclin cognitif moins marqué chez les patients schizophrènes âgés, même chez ceux dont l'évolution est plutôt péjorative, que dans la démence de type Alzheimer. Harvey, White *et al.* (1995) n'ont pas observé de modifications du score au MMSE chez des patients institutionnalisés sur une période de suivi de 1 à 2 ans. Friedman *et al.* (2001) ont suivi des patients schizophrènes âgés de 20 à 80 ans et de sujets contrôles pendant 6 ans. Ils ont également comparé les profils d'évolution des sujets de plus de 50 ans à celui de patients Alzheimer. Bien que les patients schizophrènes déclinent 2 à 3 fois plus rapidement que les

témoins, les patients Alzheimer ont un taux de détérioration nettement plus marqué que les schizophrènes. D'autres études longitudinales (voir dans Harvey, 2005) concluent à une baisse de 10% par an à des échelles évaluant la sévérité de la démence.

Considérées dans leur ensemble, ces données cognitives sont congruentes et montrent des perturbations quantitativement et qualitativement différentes entre patients schizophrènes âgés et patients atteints de la maladie d'Alzheimer. De plus, sur le plan anatomique, nous n'avons pas constaté de différences disproportionnées de densité de substance grise entre patients et témoins au niveau temporel interne. Il existe un large consensus sur le fait que la maladie d'Alzheimer est associée à une atrophie temporelle interne – qui porte chronologiquement d'abord sur le cortex enthorinal puis va concerner l'hippocampe – et cingulaire (voir Sarrazin et Gelbert, 2006).

Il n'existe, pour l'instant, aucun marqueur diagnostique fiable de la maladie d'Alzheimer. Seule l'étude anatomopathologique du cerveau permet le diagnostic de certitude, en mettant en évidence des lésions dont les caractéristiques sont typiques de la maladie (plaques séniles, dégénérescence neuro-fibrillaire). Une étude (Prohovnik *et al.*, 1993) a rapporté une proportion substantielle de patients schizophrènes avec de telles lésions. Ce résultat n'a pas été répliqué et les critères diagnostiques utilisés dans ce travail sont remis en question (voir Harvey, 2005). Dwork *et al.* (1998) et Purohit *et al.* (1998) ont recherché, chez des patients schizophrènes très atteints sur le plan cognitif, la proportion de ces lésions spécifiques. Ils ont conclu que, respectivement, 8 et 9% de cerveaux correspondaient au profil neuropathologique classiquement observé dans la démence de type Alzheimer.

Nous pouvons donc en conclure que la maladie d'Alzheimer n'est pas plus fréquente que dans la population générale.

En résumé, nos résultats comportementaux et d'imagerie, associés à ceux de la littérature, fournissent un ensemble d'arguments cohérents nous permettant de penser que les perturbations cognitives et neurobiologiques des patients schizophrènes d'âge-moyen et âgés ne sont pas l'expression d'une démence de type Alzheimer.

Toutefois, nous désirons souligner un point concernant les critères diagnostiques édictés par l'Association de Psychiatrie Américaine dans le DSM IV-TR (2000) pour la démence. Les troubles de cette section du manuel partagent le même tableau symptomatique mais se distinguent par leur étiologie. Ainsi, pour la démence de type Alzheimer, nous retrouvons dans les critères diagnostiques la référence à un début progressif et à un déclin cognitif continu, ce qui n'est pas le cas pour les autres démences distinguées. Dès lors, et nous avons rencontré ce point de vue dans la littérature, des patients schizophrènes atteints sur le plan cognitif dans au moins deux domaines, avec un retentissement dans leurs activités socioprofessionnelles et dont les performances évoluent à la baisse doivent-ils être considérés comme déments? Si oui, à partir de quel âge? Les perturbations ne sont-elles pas mieux expliquées par le trouble de l'axe 1 dont ils souffrent? Les critères de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) n'apportent aucun éclairage puisque le critère d'évolution ou de déclin n'y figure pas.

Ce constat sur les critères diagnostiques nous renvoie au concept de démence précoce de Kraepelin (1919) et aux conceptions du trouble comme neurodéveloppemental ou neurodégénératif.

En effet, un des aspects les plus controversés de la schizophrénie est de savoir si les anomalies biologiques et phénoménologiques sont compatibles avec un déclin progressif (*i.e.* une maladie dégénérative) ou avec un décours statique prenant en compte la survenue d'une altération développementale précoce. L'hypothèse neurodéveloppementale (pour revues Weinberger, 1996 ; Gourion et al., 2004) suggère qu'une anomalie neuronale périnatale

perturbe la maturation normale des neurones et se traduit par l'altération des circuits neuronaux. Il est en outre postulé que les manifestations cliniques des symptômes sont déclenchées par l'interaction entre ce défaut initial et le processus de maturation qui, à son tour, rend compte du délai entre des anomalies précoces supposées et les manifestations cliniques ultérieures. La conception neurodéveloppementale de la schizophrénie est dominante dans la mesure où il n'a pas été rapporté les changements biochimiques et histologiques spécifiques des troubles dégénératifs (gliose, débris cellulaires ou dépôts amyloïdes). En outre, la maladie d'Alzheimer étant considérée comme le prototype des maladies neurodégénératives, l'absence d'aggravation continue et rapide dans la schizophrénie a servi d'argument contre l'hypothèse neurodégénérative du trouble.

La question se pose alors de la nature du vieillissement pathologique postulé chez un sous-groupe de patients schizophrènes. En effet, s'il y a vieillissement pathologique mais qu'il n'est pas l'expression d'une démence de type Alzheimer, est-il spécifique à la schizophrénie ? Si oui, en quoi ? Comment identifier ce sous-groupe de patients dont la nature des troubles est d'emblée plus péjorative ? Ces questions restent en suspens mais ces premiers travaux sur le vieillissement dans la schizophrénie suscitent des perspectives. Ainsi, nous pensons que les futures recherches devront contraindre davantage les critères d'inclusion des patients. S'il s'agit d'études transversales, une évaluation du niveau d'efficacité pré morbide nous semble cruciale dans la mesure où elle permettra de mieux approcher l'évolution des perturbations. Mais, il nous semble nécessaire d'entreprendre des études longitudinales et de prendre en compte les avancées des recherches dans le domaine de la schizophrénie. En effet, nous nous interrogeons sur les différences d'évolution de patients diagnostiqués tôt, dont la durée de psychose non traitée est réduite au maximum, informés sur leur diagnostic et pris en charge de manière globale comparativement à celles des patients âgés d'aujourd'hui qui ont connu les débuts de la psychiatrie moderne et ses balbutiements.

Nous avons vu que les troubles cognitifs persistent et, que comme chez les jeunes, ces déficits sont les premiers déterminants du statut fonctionnel des patients âgés. Ainsi toute intervention visant à atténuer ces difficultés mérite notre attention. Etant donné que des bénéfices ont été constatés chez les patients schizophrènes âgés avec les nouveaux antipsychotiques (Davidson *et al.*, 2000 ; Jeste, Barak *et al.*, 2003), le potentiel pour combiner ses traitements atypiques à des interventions telle que la remédiation cognitive est à considérer. Harvey, dans son ouvrage (2005) mentionne trois études sur le sujet. McQuaid *et al.* (2000) ont développé le premier programme d'entraînement pour patients schizophrènes âgés. Ils ont appliqué un programme combinant une approche cognitive et comportementale et d'entraînement aux habiletés sociales à 9 patients. Les auteurs n'ont pas fait d'analyses quantitatives des résultats mais présentent les données sous forme d'études de cas et concluent que certains patients ont tiré bénéfice de cette prise en charge. Les mêmes auteurs ont développé un programme visant l'adaptation fonctionnelle des patients schizophrènes âgés (FAST, Functional Adaptation Skills Training ; Patterson *et al.*, 2003). Celui-ci se focalise sur 6 domaines du fonctionnement dans la vie quotidienne : gestion du traitement, compétences sociales et de communication, organisation et planification, ainsi que gestion financière. Le programme comprend 2 séances hebdomadaires de 2 heures. L'étude pilote (Patterson *et al.*, 2001) montre que les patients bénéficient de l'intervention et que les effets se maintiennent après 3 mois ; sans influence aux scores de la PANSS. Depuis, la même équipe a confirmé ces résultats (Granholtm *et al.*, 2005) avec des études randomisées.

Ces données suggèrent donc qu'il est très utile de mener de telles études et que des améliorations fonctionnelles peuvent être attendues chez des patients schizophrènes d'âge-moyen et âgés.

Enfin, sur le plan neurobiologique, nous avons fait des acquisitions SPECT à tous les patients français de la troisième étude. Ces données doivent encore être traitées mais permettront de

préciser les résultats obtenus en IRM et feront l'objet de corrélations avec les évaluations cognitives disponibles.

CONCLUSION

L'existence de troubles cognitifs a été reconnue dès les premières descriptions de la schizophrénie, mais ces troubles étaient considérés comme secondaires. Depuis quelques années, les troubles cognitifs sont situés au cœur même de la maladie. Certaines fonctions cognitives sont davantage perturbées que d'autres : c'est le cas de la mémoire, de l'attention et des fonctions exécutives. Le profil et la gravité des troubles varient d'un patient à l'autre, mais les troubles cognitifs sont étroitement corrélés aux difficultés d'adaptation et d'insertion sociale, ainsi qu'à une mauvaise qualité de vie.

Avec l'allongement de l'espérance de vie, le nombre de patients âgés s'accroît de façon importante. Comme il s'agit de patients qui ont souvent dépendu d'une assistance soutenue sur le plan institutionnel, familial et social, il est important de savoir qui sont ces patients dont nous avons à nous occuper et quels sont leurs troubles.

La revue de la littérature que nous avons réalisé dans la première partie de notre thèse montre que très peu de publications ont porté sur le vieillissement dans cette pathologie chronique. Deux types d'études sont à distinguer. Les études transversales concluent généralement à des profils de perturbations des différentes fonctions cognitives comparables à ceux observés chez les patients jeunes. L'une d'elles suggère néanmoins une détérioration disproportionnée des fonctions exécutives. Mais, la plupart de ces études sont issues de la même équipe et leurs résultats sont obtenus chez les patients âgés les moins touchés et ne peuvent donc pas être extrapolés à l'ensemble des patients schizophrènes âgés. Enfin, certaines concluent sur le vieillissement des patients avec des moyennes d'âge dépassant à peine les 50 ans. D'un autre côté, les études longitudinales, peu nombreuses, ont souvent un recul trop court. Elles montrent que l'altération cognitive des patients schizophrènes est

relativement stable avant 65 ans. Il existe un sous-groupe de patients schizophrènes qui évoluent au-delà de 65 ans vers un état démentiel nécessitant le placement en institution.

L'évolution des capacités cognitives dans la schizophrénie reste donc un point de controverse marqué.

Au sein de notre laboratoire, nous cherchons à préciser les troubles cognitifs dont souffrent les patients atteints de schizophrénie et à mettre en œuvre des programmes leur permettant de pallier ces difficultés. Dans la deuxième partie de cette thèse, qui s'inscrit dans la continuité des travaux préalables, nous avons recueilli des données originales visant à décrire les interactions entre la schizophrénie et le vieillissement sur les plans cognitif et neurobiologique.

L'objectif d'une première étude a été de quantifier la sévérité des déficits cognitifs associés au vieillissement dans la schizophrénie. Nous avons recruté 83 patients schizophrènes (DSM IV) et 65 témoins dans une étude transversale. Les participants ont été divisés en trois groupes d'âge (18-40 ans, 50-65 ans et au-delà de 65 ans). Ils ont été évalués à l'aide d'outils psychométriques estimant le fonctionnement cognitif global (Mini Mental State, Echelle de Mattis, Batterie Rapide d'Efficiency Frontale). Nous avons recherché l'existence d'une interaction entre le vieillissement et la pathologie. Comparées à celles des témoins, les performances des patients à toutes les variables se dégradent de manière disproportionnée avec l'avancée en âge. Mais, les tests que nous avons utilisé ne nous permettent pas d'exclure que l'effet observé soit lié à un effet plafond chez les témoins. De plus, nous avons sélectionné les patients sur les seuls critères de diagnostic et d'âge alors qu'il existe un lien entre le cadre de vie et les performances cognitives : les patients institutionnalisés sont davantage perturbés que ceux vivant dans la communauté. Ces données sont compatibles avec l'hypothèse d'un vieillissement pathologique quantitatif chez ces patients et témoignent du

maintien des relations entre le niveau cognitif et les capacités de fonctionnement dans la vie quotidienne.

Dans la deuxième étude, nous avons évalué les patients capables d'une exploration plus approfondie des fonctions neuropsychologiques. Soixante-quatre patients ont ainsi poursuivi les investigations et réalisé un ensemble de tests estimant la mémoire, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement psychomoteur. Ils ont été comparés aux 65 témoins inclus dans la première partie avec une méthodologie identique. Les résultats sont plus contrastés que dans le premier travail. En effet, bien que les patients soient perturbés à une grande majorité des tâches proposées comparativement aux groupes de témoins, nous n'observons pas de dégradation disproportionnée des performances avec l'avancée en âge des patients schizophrènes pour la plupart des variables, à l'exception du processus de flexibilité dite réactive (*i.e.* la capacité à déplacer son attention d'une classe de stimuli à une autre dans le cadre d'une tâche de tri de cartes) et d'une tâche de vitesse de traitement psychomoteur impliquant de relier des chiffres dans l'ordre croissant (Trail Making A). Ainsi, dans cette étude, nous n'observons pas de déficits disproportionnés pour l'ensemble des fonctions mnésiques, exécutives et de vitesse de traitement psychomoteur. Au total, cette deuxième partie nous permet de préciser les atteintes neuropsychologiques de patients en mesure de se soumettre à plusieurs heures d'évaluations neuropsychologiques. Cette étude a donc nécessité de sélectionner les patients les moins déficitaires sur le plan cognitif. Cette restriction faite, il n'en reste pas moins que nous avons observé que certaines fonctions semblent malgré tout atteintes de manière disproportionnée.

La troisième partie a été consacrée à l'exploration en IRM des modifications volumétriques cérébrales chez des patients schizophrènes d'âge-moyen et âgés. Soixante-sept participants (27 patients et 40 témoins) ont été recrutés. Cette étude en VBM était exploratoire et ciblait les différences de densité de SG entre patients schizophrènes et témoins. Nous obtenons deux

résultats principaux. D'une part, nous reproduisons des données classiques de la littérature chez les patients schizophrènes : une diminution de densité de SG au niveau des régions frontales, une atteinte au niveau du sillon temporal supérieur et une très probable dilatation du troisième ventricule. D'autre part, nous observons une diminution disproportionnée de densité de SG dans les régions occipito-pariétales, ce qui était moins attendu. En effet, ces régions sont peu souvent retrouvées atteintes en VBM chez les patients schizophrènes jeunes. Il est possible qu'il s'agisse d'une spécificité liée à l'âge chez les patients. Ce résultat est intéressant dans la mesure où il nous permet – s'il est confirmé – de nous interroger sur la pertinence des tests neuropsychologiques utilisés et ouvre la voie à d'autres évaluations.

Pour conclure, cette thèse est, à notre connaissance, le premier travail européen à se pencher sur la question du vieillissement dans la schizophrénie. Nous confirmons les données de la littérature américaine quant à l'existence de déficits cognitifs sévères chez certains patients. Autrement dit, nous observons, chez certains patients schizophrènes, un vieillissement pathologique quantitatif. Ces patients sont significativement plus âgés, vivent plutôt en institution et sont plus perturbés sur les plans cognitif et clinique. L'ensemble de ces données tend à confirmer qu'un sous-groupe de patients évolue vers un état démentiel, ce indépendamment de leur traitement antipsychotique et de l'âge de début de leurs troubles. Notre deuxième étude illustre que chez des patients en mesure de réaliser des évaluations plus poussées, les domaines cognitifs ne sont pas tous affectés de manière homogène et disproportionnée. Nous avons précisé, d'un point de vue qualitatif, les processus qui se dégradent particulièrement avec l'âge chez les patients. Considérés dans leur ensemble, ces résultats nous permettent de suggérer qu'il y a bien une interaction entre le vieillissement et la schizophrénie. Toutefois, notre approche est transversale et doit être complétée par des études longitudinales. Enfin, les données anatomiques cérébrales sont originales dans la mesure où

nous n'avons trouvé aucune recherche portant spécifiquement sur des patients schizophrènes d'âge-moyen et âgés. Nous avons répliqué des données classiques de la littérature tout en objectivant des résultats qui pourraient être spécifiques au vieillissement. Ces données demandent à être confirmées sur un plus grand échantillon, comprenant également des patients jeunes.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

A

- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H., & Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 156(9), 1358-1366.
- Aloia, M. S., Gourovitch, M. L., Weinberger, D. R., & Goldberg, T. E. (1996). An investigation of semantic space in patients with schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc*, 2(4), 267-273.
- American Psychiatric Association. (1952). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (1st ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd-R ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th-R ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Andreasen, N. C. (1999). Understanding the causes of schizophrenia. *N Engl J Med*, 340(8), 645-647.
- Andres, P., & Van der Linden, M. (2000). Age-related differences in supervisory attentional system functions. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 55(6), P373-380.
- Antonova, E., Kumari, V., Morris, R., Halari, R., Anilkumar, A., Mehrotra, R., et al. (2005). The relationship of structural alterations to cognitive deficits in schizophrenia: a voxel-based morphometry study. *Biol Psychiatry*, 58(6), 457-467.
- Antonova, E., Sharma, T., Morris, R., & Kumari, V. (2004). The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res*, 70(2-3), 117-145.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, 11(6 Pt 1), 805-821.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R.M. (1968). *Human memory: a proposed system and its control processes*. K.W. Spence & J.T. Spence (eds. Vol. 2). New York: Academic Press.
- Auslander, L. A., & Jeste, D. V. (2004). Sustained remission of schizophrenia among community-dwelling older outpatients. *Am J Psychiatry*, 161(8), 1490-1493.

B

- Bacon, E., & Huet, N. (2005). Metamemory knowledge and beliefs in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 349.
- Baddeley, A. D. (1996). Exploring the central executive. *Quarterly Journal of Experimental Psychology A: Human Experimental Psychology*, 49A, 5–28.
- Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cognitive Science*, 4, 417-423.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. In G. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation* (Vol. 8). New York: Academic Press.
- Baddeley, A. D., Logie, R. H., Bressi, S., Della Sala, S., & Spinnler, H. (1986). Dementia and working memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology. Section A-Human Experimental Psychology*, 38, 603-618.
- Bartels, S. J., Mueser, K. T., & Miles, K. M. (1997). A comparative study of elderly patients with schizophrenia and bipolar disorder in nursing homes and the community. *Schizophr Res*, 27(2-3), 181-190.
- Bartok, E., Berecz, R., Glaub, T., & Degrell, I. (2005). Cognitive functions in prepsychotic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29(4), 621-625.
- Bedard, M. A., Scherer, H., Delorimier, J., Stip, E., & Lalonde, P. (1996). Differential effects of D2- and D4-blocking neuroleptics on the procedural learning of schizophrenic patients. *Can J Psychiatry*, 41(7 Suppl 1), S21-24.
- Bedard, M. A., Scherer, H., Stip, E., Cohen, H., Rodriguez, J. P., & Richer, F. (2000). Procedural learning in schizophrenia: further consideration on the deleterious effect of neuroleptics. *Brain Cogn*, 43(1-3), 31-39.
- Belleville, S., & Bherer, L. (2000). L'effet du vieillissement normal sur la mémoire de travail : évaluation de la métaphore frontale. In De Boeck Université (Ed.), *Le vieillissement cognitif normal* (pp. 15-26). Bruxelles.
- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A., et al. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry*, 157(4), 549-559.
- Bleuler, E. (1911). *Dementia praecox; or the group of schizophrenia*. New-York: International Universities Press.
- Blyler, C. R., & Gold, J.M. (2000). Cognitive effects of typical antipsychotic medication treatment: Another look. In T. Sharma, & P. D. Harvey (Eds.), *Cognition in schizophrenia* (pp. 241-265). Oxford, England: Oxford University Press.
- Bokat, C. E., & Goldberg, T. E. (2003). Letter and category fluency in schizophrenic patients: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 64(1), 73-78.

- Bornstein, R. A., Schwarzkopf, S. B., Olson, S. C., & Nasrallah, H. A. (1992). Third-ventricle enlargement and neuropsychological deficit in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *31*(9), 954-961.
- Bowie, C. R., Harvey, P. D., Moriarty, P. J., Parrella, M., White, L., & Davis, K. L. (2004). A comprehensive analysis of verbal fluency deficit in geriatric schizophrenia. *Arch Clin Neuropsychol*, *19*(2), 289-303.
- Bowie, C. R., Tsapelas, I., Friedman, J., Parrella, M., White, L., & Harvey, P. D. (2005). The longitudinal course of thought disorder in geriatric patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *162*(4), 793-795.
- Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Kiosseoglou, G., & Karavatos, A. (2006). Neuropsychological profile of cognitively impaired patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry*, *47*(2), 136-143.
- Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Kourtis, A., Gamvrula, K., Melissidis, P., Tsolaki, M., et al. (2003). Clock drawing test in institutionalized patients with schizophrenia compared with Alzheimer's disease patients. *Schizophr Res*, *59*(2-3), 173-179.
- Braff, D. L., Heaton, R., Kuck, J., Cullum, M., Moranville, J., Grant, I., et al. (1991). The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Arch Gen Psychiatry*, *48*(10), 891-898.
- Brebion, G., Amador, X., Smith, M. J., & Gorman, J. M. (1998). Memory impairment and schizophrenia: the role of processing speed. *Schizophr Res*, *30*(1), 31-39.
- Brennan, M., Welsh, M. C., & Fisher, C. B. (1997). Aging and executive function skills: an examination of a community-dwelling older adult population. *Percept Mot Skills*, *84*(3 Pt 2), 1187-1197.
- Burgess, P. W., Shallice, T. (1994). Fractionnement du syndrome frontal. *Revue de Neuropsychologie*, *4*, 345-370.
- Buschke, H., & Fuld, P. A. (1974). Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology*, *24*(11), 1019-1025.

C

- Calanca, A., Bryois, C. & Buclin, T. (2002). *Vade-Mecum de thérapeutique psychiatrique*. Genève.
- Caley, A. (1984a). Recall and recognition in chronic nondemented schizophrenics: use of matched tasks. *J Abnorm Psychol*, *93*(2), 172-177.
- Caley, A. (1984b). Recall and recognition in mildly disturbed schizophrenics: the use of matched tasks. *Psychol Med*, *14*(2), 425-429.

- Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Taylor, A., Murray, R. M., et al. (2002). Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry*, *59*(5), 449-456.
- Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., & Joanette, Y. (1990). [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurol Belg*, *90*(4), 207-217.
- Chance, S. A., Esiri, M. M., & Crow, T. J. (2002). Amygdala volume in schizophrenia: post-mortem study and review of magnetic resonance imaging findings. *Br J Psychiatry*, *180*, 331-338.
- Cirillo, M. A., & Seidman, L. J. (2003). Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychol Rev*, *13*(2), 43-77.
- Clarys, D., Isingrini, M., & Gana, K. (2002). Mediators of age-related differences in recollective experience in recognition memory. *Acta Psychol (Amst)*, *109*(3), 315-329.
- Coffey, C. E., Wilkinson, W. E., Parashos, I. A., Soady, S. A., Sullivan, R. J., Patterson, L. J., et al. (1992). Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology*, *42*(3 Pt 1), 527-536.
- Cohen, C. I. (2003). *Schizophrenia into later life. Treatment, Research, and Policy* (C.I. Cohen ed.). Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Cohen, C. I., Stastny, P., Perlick, D., Samuelly, I., & Horn, L. (1988). Cognitive deficits among aging schizophrenic patients residing in the community. *Hosp Community Psychiatry*, *39*(5), 557-559.
- Conklin, H. M., Curtis, C. E., Katsanis, J., & Iacono, W. G. (2000). Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence from the digit span task. *Am J Psychiatry*, *157*(2), 275-277.
- Craik, F. I. M. (1977). Age differences in human memory. In B. J. E. K. W. Schaie (Ed.), *Handbook of the psychology of aging* (pp. 384-420). New York: Van Nostrand Reinhold.
- Cuesta, M. J., Peralta, V., & Irigoyen, I. (1996). Factor analysis of the Frankfurt Complaint Questionnaire in a Spanish sample. *Psychopathology*, *29*(1), 46-53.

D

- Damasio, A. R. (1995). On some functions of the human prefrontal cortex. *Ann N Y Acad Sci*, *769*, 241-251.
- Danion, J. M., Huron, C., Vidailhet, P. & Berna, F. . (2007). Functional Mechanisms of Episodic Memory Impairment in Schizophrenia. *The Canadian J Psychiatry* *52*(11), 13-21.

- Danion, J. M., Salamé, P. (1998). Les troubles de la mémoire et les états subjectifs de la conscience dans la schizophrénie. *Psychol. fr.*, 43(1), 71-87.
- Dartigues, J. F., Gagnon, M., Michel, P., Letenneur, L., Commenges, D., Barberger-Gateau, P., et al. (1991). [The Paquid research program on the epidemiology of dementia. Methods and initial results]. *Rev Neurol (Paris)*, 147(3), 225-230.
- Davidson, M., Harvey, P., Welsh, K. A., Powchik, P., Putnam, K. M., & Mohs, R. C. (1996). Cognitive functioning in late-life schizophrenia: a comparison of elderly schizophrenic patients and patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 153(10), 1274-1279.
- Davidson, M., Harvey, P. D., Powchik, P., Parrella, M., White, L., Knobler, H. Y., et al. (1995). Severity of symptoms in chronically institutionalized geriatric schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 152(2), 197-207.
- Davidson, M., Harvey, P. D., Vervaeke, J., Gagiano, C. A., De Hooge, J. D., Bray, G., et al. (2000). A long-term, multicenter, open-label study of risperidone in elderly patients with psychosis. On behalf of the Risperidone Working Group. *Int J Geriatr Psychiatry*, 15(6), 506-514.
- Davidson, M., Reichenberg, A., Rabinowitz, J., Weiser, M., Kaplan, Z., & Mark, M. (1999). Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry*, 156(9), 1328-1335.
- De Leon, M. J., Ferris, S. H., George, A. E., Reisberg, B., Kricheff, II, & Gershon, S. (1980). Computed tomography evaluations of brain-behavior relationships in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiol Aging*, 1(1), 69-79.
- De Vries, P. J., Honer, W. G., Kemp, P. M., & McKenna, P. J. (2001). Dementia as a complication of schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70(5), 588-596.
- DeCarli, C., Massaro, J., Harvey, D., Hald, J., Tullberg, M., Au, R., et al. (2005). Measures of brain morphology and infarction in the framingham heart study: establishing what is normal. *Neurobiol Aging*, 26(4), 491-510.
- Decety, J., Chaminade, T., Grezes, J., & Meltzoff, A. N. (2002). A PET exploration of the neural mechanisms involved in reciprocal imitation. *Neuroimage*, 15(1), 265-272.
- Decety, J., & Sommerville, J. A. (2003). Shared representations between self and other: a social cognitive neuroscience view. *Trends Cogn Sci*, 7(12), 527-533.
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., Ober, B. A. (1987). *CVLT California Verbal Learning Test : adult version. Manual*. Toronto: The Psychological Corporation, Harcourt Jovandvich.
- DeLisi, L. E., Sakuma, M., Tew, W., Kushner, M., Hoff, A. L., & Grimson, R. (1997). Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res*, 74(3), 129-140.

- DeSisto, M., Harding, C. M., McCormick, R. V., Ashikaga, T., & Brooks, G. W. (1995). The Maine and Vermont three-decade studies of serious mental illness. II. Longitudinal course comparisons. *Br J Psychiatry*, *167*(3), 338-342.
- Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *64*(5), 532-542.
- Dixon, R. A., Hultsch, D. F., & Hertzog, C. (1988). The Metamemory in Adulthood (MIA) questionnaire. *Psychopharmacol Bull*, *24*(4), 671-688.
- Druss, B. G., Bradford, W. D., Rosenheck, R. A., Radford, M. J., & Krumholz, H. M. (2001). Quality of medical care and excess mortality in older patients with mental disorders. *Arch Gen Psychiatry*, *58*(6), 565-572.
- Dubois, B., Malapani, C., Verin, M., Rogelet, P., Deweer, B., & Pillon, B. (1994). [Cognitive functions and the basal ganglia: the model of Parkinson disease]. *Rev Neurol (Paris)*, *150*(11), 763-770.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, *55*(11), 1621-1626.
- Dwork, A. J., Susser, E. S., Keilp, J., Waniak, C., Liu, D., Kaufman, M., et al. (1998). Senile degeneration and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *155*(11), 1536-1543.

E

- Elliott, R., McKenna, P. J., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (1995). Neuropsychological evidence for frontostriatal dysfunction in schizophrenia. *Psychol Med*, *25*(3), 619-630.
- Eslinger, P. J., & Grattan, L. M. (1993). Frontal lobe and frontal-striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia*, *31*(1), 17-28.
- Evans, J. D., Negron, A. E., Palmer, B. W., Paulsen, J. S., Heaton, R. K., & Jeste, D. V. (1999). Cognitive deficits and psychopathology in institutionalized versus community-dwelling elderly schizophrenia patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, *12*(1), 11-15.
- Evans, J. D., Paulsen, J. S., Harris, M. J., Heaton, R. K., & Jeste, D. V. (1996). A clinical and neuropsychological comparison of delusional disorder and schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *8*(3), 281-286.
- Eyler-Zorrilla, L. T., Heaton, R. K., McAdams, L. A., Zisook, S., Harris, M. J., & Jeste, D. V. (2000). Cross-sectional study of older outpatients with schizophrenia and healthy comparison subjects: no differences in age-related cognitive decline. *Am J Psychiatry*, *157*(8), 1324-1326.

F

- Fazekas, F., Chawluk, J. B., Alavi, A., Hurtig, H. I., & Zimmerman, R. A. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*, 149(2), 351-356.
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E., & Clare, L. (2005). A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol Rev*, 15(2), 73-95.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198.
- Foteno, A. F., Snyder, A. Z., Girton, L. E., Morris, J. C., & Buckner, R. L. (2005). Normative estimates of cross-sectional and longitudinal brain volume decline in aging and AD. *Neurology*, 64(6), 1032-1039.
- Fournier, S., Audouin, Larigauderie, V., & Gaonac'h, D. (2002). Effets différentiels du vieillissement cognitif sur le fonctionnement exécutif, *VIIème Journées d'Etudes du Vieillissement Cognitif*. Tours : 19-20 septembre 2002. Communication affichée.
- Frackowiak, R., Friston, K.J., Frith, C.D., Dolan, R.J., & Mazziotta, J.C. (1997). *Human Brain Function*. San Diego: Academic Press.
- Franke, P., Maier, W., Hardt, J., Frieboes, R., Lichtermann, D., & Hain, C. (1993). Assessment of frontal lobe functioning in schizophrenia and unipolar major depression. *Psychopathology*, 26(2), 76-84.
- Freedman, M., Leach, L., Kaplan, E., Winocur, G., Shulman, K.I., & Delis, D. (1994). *Clock Drawing: A Neuropsychological Analysis*. New York: NY: Oxford University Press Inc.
- Friedman, J. I., Harvey, P. D., Coleman, T., Moriarty, P. J., Bowie, C., Parrella, M., et al. (2001). Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *Am J Psychiatry*, 158(9), 1441-1448.
- Friedman, J. I., Harvey, P. D., Kemether, E., Byne, W., & Davis, K. L. (1999). Cognitive and functional changes with aging in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 46(7), 921-928.
- Fristoe, N. M., Salthouse, T. A., & Woodard, J. L. (1997). Examination of age-related deficits on the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuropsychology*, 11(3), 428-436.
- Fucetola, R., Seidman, L. J., Kremen, W. S., Faraone, S. V., Goldstein, J. M., & Tsuang, M. T. (2000). Age and neuropsychologic function in schizophrenia: a decline in executive abilities beyond that observed in healthy volunteers. *Biol Psychiatry*, 48(2), 137-146.

G

- Godefroy, O., Cabaret, M., Petit-Chenal, V., Pruvo, J. P., & Rousseaux, M. (1999). Control functions of the frontal lobes. Modularity of the central-supervisory system? *Cortex*, 35(1), 1-20.
- Goldstein, G., Beers, S. R., & Shemansky, W. J. (1996). Neuropsychological differences between schizophrenic patients with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test performance. *Schizophr Res*, 21(1), 13-18.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 14(1 Pt 1), 21-36.
- Goodglass, H., & Kaplan, E. (1972). *The assessment of Aphasia and Related Disorders*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Gourion, D., Gourevitch, R., Leprovost, J. B., Olie, H. I. J. P., & Krebs, M. O. (2004). [Neurodevelopmental hypothesis in schizophrenia]. *Encephale*, 30(2), 109-118.
- Granholtm, E., McQuaid, J. R., McClure, F. S., Auslander, L. A., Perivoliotis, D., Pedrelli, P., et al. (2005). A randomized, controlled trial of cognitive behavioral social skills training for middle-aged and older outpatients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 162(3), 520-529.
- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*, 153(3), 321-330.
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*, 26(1), 119-136.
- Greene, J. D., Hodges, J. R., & Baddeley, A. D. (1995). Autobiographical memory and executive function in early dementia of Alzheimer type. *Neuropsychologia*, 33(12), 1647-1670.
- Gur, R. E., Cowell, P., Turetsky, B. I., Gallacher, F., Cannon, T., Bilker, W., et al. (1998). A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch Gen Psychiatry*, 55(2), 145-152.

H

- Harding, C. M. (2003). Changes in Schizophrenia Across Time. Paradoxes, Patterns, and predictors. In C. I. Cohen (Ed.), *Schizophrenia into later life. Treatment, Research, and Policy* (pp. 19-41). Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Harding, C. M., Brooks, G. W., Ashikaga, T., Strauss, J. S., & Breier, A. (1987a). The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, I: Methodology, study sample, and overall status 32 years later. *Am J Psychiatry*, 144(6), 718-726.

- Harding, C. M., Brooks, G. W., Ashikaga, T., Strauss, J. S., & Breier, A. (1987b). The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, II: Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *144*(6), 727-735.
- Harvey, P. D. (2001). Cognitive and functional impairments in elderly patients with schizophrenia: a review of the recent literature. *Harv Rev Psychiatry*, *9*(2), 59-68.
- Harvey, P. D. (2005). *Schizophrenia in Late Life. Aging effects on symptoms and course of illness*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Harvey, P. D., Bertisch, H., Friedman, J. I., Marcus, S., Parrella, M., White, L., et al. (2003). The course of functional decline in geriatric patients with schizophrenia: cognitive-functional and clinical symptoms as determinants of change. *Am J Geriatr Psychiatry*, *11*(6), 610-619.
- Harvey, P. D., & Friedman, J.I. (2003). Cognitive Functioning in Late-Life Schizophrenia: Course and Correlates. In C. I. Cohen (Ed.), *Schizophrenia into later life. Treatment, Research, and policy* (pp. 93-111). Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Harvey, P. D., Howanitz, E., Parrella, M., White, L., Davidson, M., Mohs, R. C., et al. (1998). Symptoms, cognitive functioning, and adaptive skills in geriatric patients with lifelong schizophrenia: a comparison across treatment sites. *Am J Psychiatry*, *155*(8), 1080-1086.
- Harvey, P. D., & Keefe, R. S. (2001). Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*, *158*(2), 176-184.
- Harvey, P. D., Lombardi, J., Kincaid, M. M., Parrella, M., White, L., Powchik, P., et al. (1995). Cognitive functioning in chronically hospitalized schizophrenic patients: age-related changes and age disorientation as a predictor of impairment. *Schizophr Res*, *17*(1), 15-24.
- Harvey, P. D., Lombardi, J., Leibman, M., Parrella, M., White, L., Powchik, P., et al. (1997). Age-related differences in formal thought disorder in chronically hospitalized schizophrenic patients: a cross-sectional study across nine decades. *Am J Psychiatry*, *154*(2), 205-210.
- Harvey, P. D., Parrella, M., White, L., Mohs, R. C., Davidson, M., & Davis, K. L. (1999). Convergence of cognitive and adaptive decline in late-life schizophrenia. *Schizophr Res*, *35*(1), 77-84.
- Harvey, P. D., Silverman, J. M., Mohs, R. C., Parrella, M., White, L., Powchik, P., et al. (1999). Cognitive decline in late-life schizophrenia: a longitudinal study of geriatric chronically hospitalized patients. *Biol Psychiatry*, *45*(1), 32-40.

- Harvey, P. D., White, L., Parrella, M., Putnam, K. M., Kincaid, M. M., Powchik, P., et al. (1995). The longitudinal stability of cognitive impairment in schizophrenia. Minimal state scores at one- and two-year follow-ups in geriatric in-patients. *Br J Psychiatry*, *166*(5), 630-633.
- Heaton, H. K. (1981). *A manual for the Wisconsin Card Sorting Test*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Heaton, H. K., Cheloune, G. J., Tally, J. L., Kay, G. G., & Curtiss, G. (1993). *Wisconsin Card Sortin Test Manual Revised and Expanded*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Heaton, R., Paulsen, J. S., McAdams, L. A., Kuck, J., Zisook, S., Braff, D., et al. (1994). Neuropsychological deficits in schizophrenics. Relationship to age, chronicity, and dementia. *Arch Gen Psychiatry*, *51*(6), 469-476.
- Heaton, R. K., Gladsjo, J. A., Palmer, B. W., Kuck, J., Marcotte, T. D., & Jeste, D. V. (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *58*(1), 24-32.
- Heinik, J., Vainer-Benaiah, Z., Lahav, D., & Drummer, D. (1997). Clock drawing test in elderly schizophrenia patients. *Int J Geriatr Psychiatry*, *12*(6), 653-655.
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, *12*(3), 426-445.
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2005). A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cognit Neuropsychiatry*, *10*(1), 1-33.
- Honea, R., Crow, T. J., Passingham, D., & Mackay, C. E. (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry*, *162*(12), 2233-2245.
- Houk, J. C., & Wise, S. P. (1995). Distributed modular architectures linking basal ganglia, cerebellum, and cerebral cortex: their role in planning and controlling action. *Cereb Cortex*, *5*(2), 95-110.
- Hughes, C., Kumari, V., Soni, W., Das, M., Binneman, B., Drozd, S., et al. (2003). Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, *59*(2-3), 137-146.
- Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Bertens, M. G., van Haren, N. E., van der Tweel, I., Staal, W. G., et al. (2002). Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *159*(2), 244-250.
- Huron, C., & Danion, J. M. (2000). La schizophrénie, une pathologie des états de conscience. *Confrontations Psychiatriques*, *41*, 295-321.

- Hutton, S. B., Puri, B. K., Duncan, L. J., Robbins, T. W., Barnes, T. R., & Joyce, E. M. (1998). Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychol Med*, 28(2), 463-473.
- Hyde, T. M., Nawroz, S., Goldberg, T. E., Bigelow, L. B., Strong, D., Ostrem, J. L., et al. (1994). Is there cognitive decline in schizophrenia? A cross-sectional study. *Br J Psychiatry*, 164(4), 494-500.

I

- Isaacs, B., & Akhtar, A. J. (1972). The set test: a rapid test of mental function in old people. *Age Ageing*, 1(4), 222-226.
- Isingrini, M., & Taconnat, L. (1997). Aspects du vieillissement normal de la mémoire. *Psychologie Française*, (42), 319-331.
- Isingrini, M., & Vazou, F. (1997). Relation between fluid intelligence and frontal lobe functioning in older adults. *Int J Aging Hum Dev*, 45(2), 99-109.

J

- Jeste, D. V., Lacro, J. P., Bailey, A., Rockwell, E., Harris, M. J., & Caligiuri, M. P. (1999). Lower incidence of tardive dyskinesia with risperidone compared with haloperidol in older patients. *J Am Geriatr Soc*, 47(6), 716-719.
- Jeste, D. V., & Nasrallah, H. A. (2003). Schizophrenia and aging: no more dearth of data? *Am J Geriatr Psychiatry*, 11(6), 584-587.
- Jeste, D. V., Twamley, E. W., Eyler-Zorrilla, L. T., Golshan, S., Patterson, T. L., & Palmer, B. W. (2003). Aging and outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 107(5), 336-343.
- Joanette, Y., Belleville, S., Gely-Nargeot, M. C., Ska, B. & Valdois, S. (2000). Pluralité des patrons d'atteinte cognitive accompagnant le vieillissement normal et la démence. *Revue Neurologique*, 156, 759-766.
- Joyce, E., Hutton, S., Mutsatsa, S., Gibbins, H., Webb, E., Paul, S., et al. (2002). Executive dysfunction in first-episode schizophrenia and relationship to duration of untreated psychosis: the West London Study. *Br J Psychiatry Suppl*, 43, s38-44.
- Joyce, E. M., Collinson, S. L., & Crichton, P. (1996). Verbal fluency in schizophrenia: relationship with executive function, semantic memory and clinical alogia. *Psychol Med*, 26(1), 39-49.

K

- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13(2), 261-276.

- Keshavan, M. S., Mulsant, B. H., Sweet, R. A., Pasternak, R., Zubenko, G. S., & Krishnan, R. R. (1996). MRI changes in schizophrenia in late life: a preliminary controlled study. *Psychiatry Res*, *60*(2-3), 117-123.
- Konick, L. C., & Friedman, L. (2001). Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *49*(1), 28-38.
- Kosmidis, M. H., Bozikas, V. P., Vlahou, C. H., Kiosseoglou, G., Giaglis, G., & Karavatos, A. (2005). Verbal fluency in institutionalized patients with schizophrenia: age-related performance decline. *Psychiatry Res*, *134*(3), 233-240.
- Koss, E., Haxby, J.V., DeCarli, C. (1991). Patterns of performance preservation and loss in healthy elderly. *Dev Neuropsychol*, *7*, 99-113.
- Kozora, E., Cullum, C. M. (1995). Generative naming in normal aging: Total output and qualitative changes using phonemic and semantic constraints. *The Clinical Neuropsychologist*, *9*, 313-325.
- Kraepelin, E. (1919). *Dementia praecox and paraphrenia*. Translated by Barclay RM from the 8th German edition of the *Textbook of psychiatry*. Edinburgh.
- Kremen, W. S., Seidman, L. J., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (2001). Intelligence quotient and neuropsychological profiles in patients with schizophrenia and in normal volunteers. *Biol Psychiatry*, *50*(6), 453-462.
- Kurtz, M. M. (2005). Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophr Res*, *74*(1), 15-26.
- Kurtz, M. M., Moberg, P. J., Mozley, L. H., Hickey, T., Arnold, S. E., Bilker, W. B., et al. (2001). Cognitive impairment and functional status in elderly institutionalized patients with schizophrenia. *Int J Geriatr Psychiatry*, *16*(6), 631-638.

L

- Lee, J., & Park, S. (2005). Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol*, *114*(4), 599-611.
- Leff, J., Thornicroft, G., Coxhead, N., & Crawford, C. (1994). The TAPS Project. 22: A five-year follow-up of long-stay psychiatric patients discharged to the community. *Br J Psychiatry Suppl*(25), 13-17.
- Lemaire, P., & Bherer, L. (2005). *Psychologie du vieillissement. Une perspective cognitive*. Bruxelles: De Boeck Université.
- Lemaitre, H., Crivello, F., Grassiot, B., Alperovitch, A., Tzourio, C., & Mazoyer, B. (2005). Age- and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. *Neuroimage*, *26*(3), 900-911.

- Levine, B., Stuss, D. T., & Milberg, W. P. (1995). Concept generation: validation of a test of executive functioning in a normal aging population. *J Clin Exp Neuropsychol*, *17*(5), 740-758.
- Li, C. S. (2004). Do schizophrenia patients make more perseverative than non-perseverative errors on the Wisconsin Card Sorting Test? A meta-analytic study. *Psychiatry Res*, *129*(2), 179-190.
- Liu, R. S., Lemieux, L., Bell, G. S., Sisodiya, S. M., Shorvon, S. D., Sander, J. W., et al. (2003). A longitudinal study of brain morphometrics using quantitative magnetic resonance imaging and difference image analysis. *Neuroimage*, *20*(1), 22-33.
- Lowery, N., Giovanni, L., Mozley, L. H., Arnold, S. E., Bilker, W. B., Gur, R. E., et al. (2003). Relationship between clock-drawing and neuropsychological and functional status in elderly institutionalized patients with schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry*, *11*(6), 621-628.
- Luria, A. R. (1966). *Higher cortical functions in man*. New York: Basic Books.

M

- MacLeod, C. M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol Bull*, *109*(2), 163-203.
- Maher, B. A., Manschreck, T. C., Woods, B. T., Yurgelun-Todd, D. A., & Tsuang, M. T. (1995). Frontal brain volume and context effects in short-term recall in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *37*(3), 144-150.
- Marczewski, P., Van der Linden, M., & Laroi, F. (2001). Further investigation of the Supervisory Attentional System in schizophrenia : Planning, inhibition and rule abstraction. *Cognitive Neuropsychiatry*, *6*, 175-192.
- Mathalon, D. H., Sullivan, E. V., Lim, K. O., & Pfefferbaum, A. (2001). Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, *58*(2), 148-157.
- Mattis, S. (1988). *Dementia rating scale professional manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- McBride, T., Moberg, P. J., Arnold, S. E., Mozley, L. H., Mahr, R. N., Gibney, M., et al. (2002). Neuropsychological functioning in elderly patients with schizophrenia and Alzheimer's disease. *Schizophr Res*, *55*(3), 217-227.
- McKay, A. P., McKenna, P. J., Bentham, P., Mortimer, A. M., Holbery, A., & Hodges, J. R. (1996). Semantic memory is impaired in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *39*(11), 929-937.
- McNair, D. M., Lorr, M., & Droppleman, L.F. (1992). *POMS Manual: Profile of Mood States*. San Diego, California: Edits/Educational and Industrial Testing Services.

- McQuaid, J. R., Granholm, E., McClure, F. S., Roepke, S., Pedrelli, P., Patterson, T. L., et al. (2000). Development of an integrated cognitive-behavioral and social skills training intervention for older patients with schizophrenia. *J Psychother Pract Res*, 9(3), 149-156.
- Mendez, M. F., Ala, T., & Underwood, K. L. (1992). Development of scoring criteria for the clock drawing task in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*, 40(11), 1095-1099.
- Minassian, A., Granholm, E., Verney, S., & Perry, W. (2005). Visual scanning deficits in schizophrenia and their relationship to executive functioning impairment. *Schizophr Res*, 74(1), 69-79.
- Mishkin, M., & Ungerleider, L. G. (1982). Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-occipital cortex in monkeys. *Behav Brain Res*, 6(1), 57-77.
- Moore, D. J., Palmer, B. W., & Jeste, D. V. (2004). Use of the mini-mental state exam in middle-aged and older outpatients with schizophrenia: cognitive impairment and its associations. *Am J Geriatr Psychiatry*, 12(4), 412-419.
- Moore, D. J., Savla, G. N., Woods, S. P., Jeste, D. V., & Palmer, B. W. (2006). Verbal fluency impairments among middle-aged and older outpatients with schizophrenia are characterized by deficient switching. *Schizophr Res*, 87(1-3), 254-260.
- Moritz, S., Lambert, M., Andresen, B., Bothern, A., Naber, D., & Krausz, M. (2001). Subjective cognitive dysfunction in first-episode and chronic schizophrenic patients. *Compr Psychiatry*, 42(3), 213-216.
- Morrens, M., Hulstijn, W., Van Hecke, J., Peuskens, J., & Sabbe, B. G. (2006). Sensorimotor and cognitive slowing in schizophrenia as measured by the Symbol Digit Substitution Test. *J Psychiatr Res*, 40(3), 200-206.
- Morris, N., & Jones, D. M. (1990). Habituation to irrelevant speech: effects on a visual short-term memory task. *Percept Psychophys*, 47(3), 291-297.

N

- Nagata, K., Basugi, N., Fukushima, T., Tango, T., Suzuki, I., Kaminuma, T., et al. (1987). A quantitative study of physiological cerebral atrophy with aging. A statistical analysis of the normal range. *Neuroradiology*, 29(4), 327-332.
- Nayak Savla, G., Moore, D. J., Roesch, S. C., Heaton, R. K., Jeste, D. V., & Palmer, B. W. (2006). An evaluation of longitudinal neurocognitive performance among middle-aged and older schizophrenia patients: use of mixed-model analyses. *Schizophr Res*, 83(2-3), 215-223.
- Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, 12(4), 313-324.
- Nelson, M. D., Saykin, A. J., Flashman, L. A., & Riordan, H. J. (1998). Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry*, 55(5), 433-440.

- Nestor, P. G., O'Donnell, B. F., McCarley, R. W., Niznikiewicz, M., Barnard, J., Jen Shen, Z., et al. (2002). A new statistical method for testing hypotheses of neuropsychological/MRI relationships in schizophrenia: partial least squares analysis. *Schizophr Res*, 53(1-2), 57-66.
- Nestor, P. G., Shenton, M. E., McCarley, R. W., Haimson, J., Smith, R. S., O'Donnell, B., et al. (1993). Neuropsychological correlates of MRI temporal lobe abnormalities in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 150(12), 1849-1855.
- Niendam, T. A., Bearden, C. E., Rosso, I. M., Sanchez, L. E., Hadley, T., Nuechterlein, K. H., et al. (2003). A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry*, 160(11), 2060-2062.
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1980). *Attention to action: Willed and automatic control of behaviour*. San Diego: Center for Human Information Processing. University of California.
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*, 72(1), 29-39.

O

- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*, 30, 286-356.

P

- Pallis, C. A. (1955). Impaired identification of faces and places with agnosia for colours; report of a case due to cerebral embolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 18(3), 218-224.
- Palmer, B. W., Heaton, R. K., & Jeste, D. V. (1999). Extrapyrarnidal symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 45(6), 791-794.
- Palmer, B. W., Heaton, R. K., Paulsen, J. S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M. J., et al. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, 11(3), 437-446.
- Palmer, B.W., & Heaton, R.K. (2000). Executive dysfunction in schizophrenia. In T. Sharma & P.D. Harvey (Ed.), *Cognition in schizophrenia: impairments, importance and treatment strategies* (pp. 51- 72). New York: Oxford University Press.
- Park, S., & Holzman, P. S. (1992). Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry*, 49(12), 975-982.
- Parkin, A. J., Walter, B.M. (1991). Aging, short-term memory, and frontal dysfunction. *Psychobiology*, 19(2), 175-179.

- Patterson, T. L., McKibbin, C., Taylor, M., Goldman, S., Davila-Fraga, W., Bucardo, J., et al. (2003). Functional adaptation skills training (FAST): a pilot psychosocial intervention study in middle-aged and older patients with chronic psychotic disorders. *Am J Geriatr Psychiatry*, 11(1), 17-23.
- Patterson, T. L., Moscona, S., McKibbin, C. L., Davidson, K., & Jeste, D. V. (2001). Social skills performance assessment among older patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 48(2-3), 351-360.
- Paulsen, J. S., Heaton, R. K., Sadek, J. R., Perry, W., Delis, D. C., Braff, D., et al. (1995). The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc*, 1(1), 88-99.
- Pelletier, M., Achim, A. M., Montoya, A., Lal, S., & Lepage, M. (2005). Cognitive and clinical moderators of recognition memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 74(2-3), 233-252.
- Perry, W., Heaton, R. K., Potterat, E., Roebuck, T., Minassian, A., & Braff, D. L. (2001). Working memory in schizophrenia: transient "online" storage versus executive functioning. *Schizophr Bull*, 27(1), 157-176.
- Pfefferbaum, A., Mathalon, D. H., Sullivan, E. V., Rawles, J. M., Zipursky, R. B., & Lim, K. O. (1994). A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol*, 51(9), 874-887.
- Prohovnik, I., Dwork, A. J., Kaufman, M. A., & Willson, N. (1993). Alzheimer-type neuropathology in elderly schizophrenia patients. *Schizophr Bull*, 19(4), 805-816.
- Prouteau, A., Verdoux, H., Briand, C., Lesage, A., Lalonde, P., Nicole, L., et al. (2004). Self-assessed cognitive dysfunction and objective performance in outpatients with schizophrenia participating in a rehabilitation program. *Schizophr Res*, 69(1), 85-91.
- Purohit, D. P., Perl, D. P., Haroutunian, V., Powchik, P., Davidson, M., & Davis, K. L. (1998). Alzheimer disease and related neurodegenerative diseases in elderly patients with schizophrenia: a postmortem neuropathologic study of 100 cases. *Arch Gen Psychiatry*, 55(3), 205-211.
- Putnam, K. M., & Harvey, P. D. (1999). Memory performance of geriatric and nongeriatric chronic schizophrenic patients: a cross-sectional study. *J Int Neuropsychol Soc*, 5(6), 494-501.
- Putnam, K. M., & Harvey, P. D. (2000). Cognitive impairment and enduring negative symptoms: a comparative study of geriatric and nongeriatric schizophrenia patients. *Schizophr Bull*, 26(4), 867-878.
- Putnam, K. M., Harvey, P. D., Parrella, M., White, L., Kincaid, M., Powchik, P., et al. (1996). Symptom stability in geriatric chronic schizophrenic inpatients: a one-year follow-up study. *Biol Psychiatry*, 39(2), 92-99.

R

- Rabbitt, P. (1997). Introduction: methodologies and models in the study of executive function. In P. Rabbitt (Ed.), *Methodology of Frontal and Executive Functions*. East Sussex, UK: Psychological Press.
- Ramachandran, V. S., & Oberman, L. M. (2006). Broken mirrors: a theory of autism. *Sci Am*, 295(5), 62-69.
- Ran, M. S., Xiang, M. Z., Conwell, Y., Lamberti, J. S., Huang, M. S., Shan, Y. H., et al. (2004). Comparison of characteristics between geriatric and younger subjects with schizophrenia in community. *J Psychiatr Res*, 38(4), 417-424.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of brain damage. *perceptual and motor skill*, 8, 271-276.
- Religa, D., Laudon, H., Styczynska, M., Winblad, B., Naslund, J., & Haroutunian, V. (2003). Amyloid beta pathology in Alzheimer's disease and schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160(5), 867-872.
- Riley, E. M., McGovern, D., Mockler, D., Doku, V. C., S, O. C., Fannon, D. G., et al. (2000). Neuropsychological functioning in first-episode psychosis--evidence of specific deficits. *Schizophr Res*, 43(1), 47-55.
- Rouillon, F., Lepine, J.P., & Terra, J.L. (1995). *Epidémiologie psychiatrique*: Upjohn Duphar.

S

- Salame, P., Danion, J. M., Peretti, S., & Cuervo, C. (1998). The state of functioning of working memory in schizophrenia. *Schizophr Res*, 30(1), 11-29.
- Salgado-Pineda, P., Baeza, I., Perez-Gomez, M., Vendrell, P., Junque, C., Bargallo, N., et al. (2003). Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Neuroimage*, 19(2 Pt 1), 365-375.
- Salthouse, T. A. (1992). What do adult age differences in the Digit Symbol Substitution Test reflect? *J Gerontol*, 47(3), P121-128.
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev*, 103(3), 403-428.
- Salthouse, T. A. (2000). Aging and measures of processing speed. *Biol Psychol*, 54(1-3), 35-54.
- Sanders, R. E., Murphy, M. D., Schmitt, F. A., & Walsh, K. K. (1980). Age differences in free recall rehearsal strategies. *J Gerontol*, 35(4), 550-558.
- Sanfilipo, M., Lafargue, T., Rusinek, H., Arena, L., Loneragan, C., Lautin, A., et al. (2002). Cognitive performance in schizophrenia: relationship to regional brain volumes and psychiatric symptoms. *Psychiatry Res*, 116(1-2), 1-23.

- Sarrazin J.L., G. F. (2006). Imagerie de la maladie d'Alzheimer. In A.-M. E. C. Belin, O. Moreau (Ed.), *Actualités sur les démences : aspects cliniques et neuropsychologiques*. Marseille: Solal
- Sato, K., Taki, Y., Fukuda, H., & Kawashima, R. (2003). Neuroanatomical database of normal Japanese brains. *Neural Netw*, 16(9), 1301-1310.
- Sauer, H., Hornstein, C., Richter, P., Mortimer, A., & Hirsch, S. R. (1999). Symptom dimensions in old-age schizophrenics. Relationship to neuropsychological and motor abnormalities. *Schizophr Res*, 39(1), 31-38.
- Saykin, A. J., Shtasel, D. L., Gur, R. E., Kester, D. B., Mozley, L. H., Stafiniak, P., et al. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 51(2), 124-131.
- Schatz, J. (1998). Cognitive processing efficiency in schizophrenia: generalized vs domain specific deficits. *Schizophr Res*, 30(1), 41-49.
- Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Shallice, T., & Burgess, P. (1996). The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351(1346), 1405-1411; discussion 1411-1402.
- Shapleske, J., Rossell, S. L., Woodruff, P. W., & David, A. S. (1999). The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Res Brain Res Rev*, 29(1), 26-49.
- Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M., & McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*, 49(1-2), 1-52.
- Silverstein, A. B. (1982). Note on the constancy of the IQ. *Am J Ment Defic*, 87(2), 227-228.
- Smith, A. D. (1977). Adult age differences in cued recall. *Developmental Psychology*, 13, 326-331.
- Smith, C. D., Chebrolu, H., Wekstein, D. R., Schmitt, F. A., & Markesbery, W. R. (2007). Age and gender effects on human brain anatomy: a voxel-based morphometric study in healthy elderly. *Neurobiol Aging*, 28(7), 1075-1087.
- Solomon, P. R., Hirschhoff, A., Kelly, B., Relin, M., Brush, M., DeVaux, R. D., et al. (1998). A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 55(3), 349-355.
- Sommer, I., Ramsey, N., Kahn, R., Aleman, A., & Bouma, A. (2001). Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 178, 344-351.

- Souchay, C., Isingrini, M., & Espagnet, L. (2000). Aging, episodic memory feeling-of-knowing, and frontal functioning. *Neuropsychology*, *14*(2), 299-309.
- Spohn, H. E., & Strauss, M. E. (1989). Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, *98*(4), 367-380.
- Sponheim, S. R., Surerus-Johnson, C., Leskela, J., & Dieperink, M. E. (2003). Proverb interpretation in schizophrenia: the significance of symptomatology and cognitive processes. *Schizophr Res*, *65*(2-3), 117-123.
- Stefansson, S. B., & Jonsdottir, T. J. (1996). Auditory event-related potentials, auditory digit span, and clinical symptoms in chronic schizophrenic men on neuroleptic medication. *Biol Psychiatry*, *40*(1), 19-27.
- Stewart, S. A. (2005). The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry*, *66 Suppl 2*, 9-13.
- Stip, E., Caron, J., Renaud, S., Pampoulova, T., & Lecomte, Y. (2003). Exploring cognitive complaints in schizophrenia: the subjective scale to investigate cognition in schizophrenia. *Compr Psychiatry*, *44*(4), 331-340.
- Stone, M., Gabrieli, J. D., Stebbins, G. T., & Sullivan, E. V. (1998). Working and strategic memory deficits in schizophrenia. *Neuropsychology*, *12*(2), 278-288.
- Stratta, P., Daneluzzo, E., Prosperini, P., Bustini, M., Mattei, P., & Rossi, A. (1997). Is Wisconsin Card Sorting Test performance related to 'working memory' capacity? *Schizophr Res*, *27*(1), 11-19.
- Stratta, P., Mancini, F., Mattei, P., Daneluzzo, E., Casacchia, M., & Rossi, A. (1997). Association between striatal reduction and poor Wisconsin card sorting test performance in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *42*(9), 816-820.
- Stratta, P., Prosperini, P., Daneluzzo, E., Bustini, M., & Rossi, A. (2001). Educational level and age influence spatial working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance differently: a controlled study in schizophrenic patients. *Psychiatry Res*, *102*(1), 39-48.
- Strauss, J. S., & Carpenter, W. T., Jr. (1977). Prediction of outcome in schizophrenia. III. Five-year outcome and its predictors. *Arch Gen Psychiatry*, *34*(2), 159-163.
- Strauss, M. E., Reynolds, K. S., Jayaram, G., & Tune, L. E. (1990). Effects of anticholinergic medication on memory in schizophrenia. *Schizophr Res*, *3*(2), 127-129.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*, 643-662.
- Sullwold, L., & Huber, G. (1986). [Basic schizophrenic disorders]. *Monogr Gesamtgeb Psychiatr Psychiatry Ser*, *42*, 1-177.

Szeszko, P. R., Bilder, R. M., Lencz, T., Ashtari, M., Goldman, R. S., Reiter, G., et al. (2000). Reduced anterior cingulate gyrus volume correlates with executive dysfunction in men with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 43(2-3), 97-108.

T

Taki, Y., Goto, R., Evans, A., Zijdenbos, A., Neelin, P., Lerch, J., et al. (2004). Voxel-based morphometry of human brain with age and cerebrovascular risk factors. *Neurobiol Aging*, 25(4), 455-463.

Thuillard, F., & Assal, G. (1991). Données neuropsychologiques chez les sujet âgé normal. In M. Habib, Y. Joannette, M. Puel (Ed.), *Démences et syndromes démentiels. Approche neuropsychologique* (pp. 125-133). Paris: Masson.

Tomer, R., & Levin, B. E. (1993). Differential effects of aging on two verbal fluency tasks. *Percept Mot Skills*, 76(2), 465-466.

Trieman, N., & Leff, J. (1996). Difficult to place patients in a psychiatric hospital closure programme: the TAPs project 24. *Psychol Med*, 26(4), 765-774.

Troyer, A. K., Moscovitch, M., & Winocur, G. (1997). Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology*, 11(1), 138-146.

Tulving, E. (1985). How many memory systems are there? *American Psychologist*, 40, 385-398.

Tulving, E. (1995). Organization of memory: Quo vadis? In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The Cognitive Neurosciences* (pp. 839-847). Cambridge: MIT Press.

Tulving, E., & Donaldson, W. (1972). Organization of memory. In E. Tulving & W. Donaldson (eds.). New York: Academic Press.

Tulving, E., & Schacter, D. L. (1990). Priming and human memory systems. *Science*, 247(4940), 301-306.

Twamley, E. W., Jeste, D. V., & Lehman, A. F. (2003). Vocational rehabilitation in schizophrenia and other psychotic disorders: a literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nerv Ment Dis*, 191(8), 515-523.

V

Van der Linden, M. (1994). Mémoire de travail, capacités attentionnelles, vitesse de traitement et vieillissement. In M. Van der Linden & M. Hupet (Eds.), *Le vieillissement cognitif* (pp. 37-85). Paris: Presses Universitaires de France.

Van der Linden, M., Meulemans, T., Seron, X., Coyette, F., Andres, P., & Prairial, C. (2000). L'évaluation des fonctions exécutives. In M. Van der Linden & X. Seron (Eds.), *Traité de neuropsychologie clinique* (pp. 275-301). Marseille : Solal.

- Van Haren, N. E., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Cahn, W., Mandl, R. C., Collins, D. L., et al. (2007). Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology*, 32(10), 2057-2066.
- Van Haren, N. E., Pol, H. E., Schnack, H. G., Cahn, W., Brans, R., Carati, I., et al. (2008). Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry*, 63(1), 106-113.
- Van Hoof, J. J., Jogems-Kosterman, B. J., Sabbe, B. G., Zitman, F. G., & Hulstijn, W. (1998). Differentiation of cognitive and motor slowing in the Digit Symbol Test (DST): differences between depression and schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 32(2), 99-103.
- Vidailhet, P., & Danion, J.M. (1995). Benzodiazépines et Mémoire. In J.L. Senon, D. Sechter & D. Richard (Eds.), *Thérapeutique psychiatrique* (pp. 280-288). Paris: Hermann.

W

- Waddington, J. L., & Youssef, H. A. (1996). Cognitive dysfunction in chronic schizophrenia followed prospectively over 10 years and its longitudinal relationship to the emergence of tardive dyskinesia. *Psychol Med*, 26(4), 681-688.
- Warrington, E. K. (1984). Recognition Memory Test. In NFER-Nelson (Ed.). Windsor.
- Warrington, E. K., & Shallice, T. (1969). The selective impairment of auditory verbal short-term memory. *Brain*, 92(4), 885-896.
- Wechsler, D. (1989). *Echelle d'Intelligence de Wechsler pour Adultes - Forme révisée (WAIS-R)*. Paris: Centre de Psychologie Appliquée.
- Wechsler, D. (2001). *MEM-III: Manuel de l'Echelle clinique de mémoire* (3ème ed.). Paris: Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Wecker, N. S., Kramer, J. H., Wisniewski, A., Delis, D. C., & Kaplan, E. (2000). Age effects on executive ability. *Neuropsychology*, 14(3), 409-414.
- Weinberger, D. R. (1996). On the plausibility of "the neurodevelopmental hypothesis" of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 14(3 Suppl), 1S-11S.
- Weinberger, D. R., Torrey, E. F., Neophytides, A. N., & Wyatt, R. J. (1979). Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 36(7), 735-739.
- Whiteley, A. M., & Warrington, E. K. (1978). Selective impairment of topographical memory: a single case study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 41(6), 575-578.
- Wible, C. G., Shenton, M. E., Hokama, H., Kikinis, R., Jolesz, F. A., Metcalf, D., et al. (1995). Prefrontal cortex and schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 52(4), 279-288.

Woods, S. W. (2003). Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry, 64*(6), 663-667.

Wright, I. C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W., David, A. S., Murray, R. M., & Bullmore, E. T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry, 157*(1), 16-25.

Z

Zakzanis, K. K., Poulin, P., Hansen, K. T., & Jolic, D. (2000). Searching the schizophrenic brain for temporal lobe deficits: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med, 30*(3), 491-504.

Zanello, A., & Huguelet, P. (2001). Relationship between subjective cognitive symptoms and frontal executive abilities in chronic schizophrenic outpatients. *Psychopathology, 34*(3), 153-158.

Zisook, S., McAdams, L. A., Kuck, J., Harris, M. J., Bailey, A., Patterson, T. L., et al. (1999). Depressive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry, 156*(11), 1736-1743.

ANNEXES


ANNEXE 1

EVALUATIONS COGNITIVES ET CLINIQUES

 MMSE


 BREF

 Echelle de Mattis

 Histoires Logiques (MEM-3)

 WCST

 TMT A et B

 Double Tâche de Baddeley

 PANSS

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)**Orientation**

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez. Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderais tout à l'heure.

- | | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|--------------------------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard | <input type="checkbox"/> |

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

- | | | |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|--------------------------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard | <input type="checkbox"/> |

Langage

/ 8

- Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?**
 Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?**
 24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »***

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,
26. Pliez-la en deux,
27. Et jetez-la par terre. »****

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :
 28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****

Praxies constructives


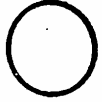

/ 1


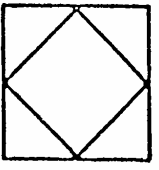
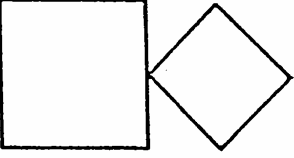
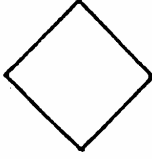
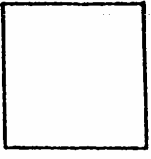
Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

| Batterie Rapide d'Efficiace Frontale (Dubois et Pillon) | | |
|---|---|-----|
| Cotation | | |
| 1- Epreuve des similitudes | | |
| <i>Demander en quoi se ressemblent</i> | . les trois réponses correctes | = 3 |
| <input type="checkbox"/> une orange et une banane | . 2 réponses seulement | = 2 |
| <input type="checkbox"/> une chaise et une table | . 1 réponse | = 1 |
| <input type="checkbox"/> une tulipe, une rose et une marguerite | . aucune réponse | = 0 |
| 2- Epreuve de fluence verbale | | |
| <i>Demander au patient de donner le maximum de mots commençant par la lettre S</i> | . plus de 10 mots | = 3 |
| | . entre 5 et 10 mots | = 2 |
| | . entre 3 et 5 mots | = 1 |
| | . moins de 3 mots | = 0 |
| 3- Comportement de préhension | | |
| <i>L'examineur s'assoit devant le patient dont les mains reposent sur les genoux. Il place alors ses mains dans celles du patient afin de voir s'il va les saisir spontanément.</i> | . le patient ne saisit pas les mains de l'examineur | = 3 |
| | . le patient hésite et demande ce qu'il doit faire | = 2 |
| | . le patient prend les mains sans hésitation | = 1 |
| | . le patient prend les mains alors que l'examineur lui demande de ne pas le faire | = 0 |
| 4- Séquences motrices de Luria | | |
| <i>Le patient doit reproduire la séquence "tranche - point - paume" après que l'examineur lui ait montré seul 3 fois, et après qu'il l'ait réalisé 3 fois avec l'examineur.</i> | . le patient réussit seul 6 séquences consécutives | = 3 |
| | . le patient réussit seul au moins 3 séquences consécutives | = 2 |
| | . le patient peut y arriver seul mais réussit correctement avec l'examineur | = 1 |
| | . le patient n'est pas capable de réussir 3 séquences correctes même avec l'examineur | = 0 |
| 5- Epreuve des consignes conflictuelles | | |
| <i>Demander au patient de taper 1 fois lorsque l'examineur tape 2 fois et vice-versa (séquence proposée 1-1-2-1-2-2-2-1-1-1-2)</i> | . aucune erreur | = 3 |
| | . seulement 1 ou 2 erreurs | = 2 |
| | . plus de 2 erreurs | = 1 |
| | . le patient suit le rythme de l'examineur | = 0 |
| 6- Epreuve de Go - No Go | | |
| <i>Le patient doit taper 1 fois quand l'examineur tape 1 fois et ne pas taper lorsque l'examineur tape 2 fois (1-1-2-1-2-2-2-1-1-1-2)</i> | . aucune erreur | = 3 |
| | . seulement 1 ou 2 erreurs | = 3 |
| | . plus de 2 erreurs | = 1 |
| | . le patient est perdu ou suit le rythme de l'examineur | = 0 |
| Total | | = |

ECHELLE DE MATTIS

| Questions | Réponses ou remarques | Cotation |
|---|-----------------------|--|
| 1) Empan chiffré - ordre direct - ordre inversé | | 0 2 3 4 0 2 3 4 |
| 2) Doubles commandes - bouche, yeux - langue, main | | 0 1 2 |
| 3) Commandes simples - bouche - langue - yeux - main | | 0 1 2 3 4 |
| 4) Imitation - bouche - langue - yeux - main | | 0 1 2 3 4 |
| 5) Supermarché | | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 |
| 6) Vêtements | | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 |
| 7) et 8) Répétitions - Baie, Quai, Geai - Bi, Ba, Bo | | 0 1 0 1 |
| 9) Paume en haut, paume en bas | | 0 1 |
| 10) Paume, poing | | 0 1 |
| 11) Pointage alterné | | 0 1 |

| | | |
|-----|---|-----|
| 12) |  | 0 1 |
| 13) |  | 0 1 |
| 14) |  | 0 1 |
| 15) | XOXOXOXOXOXOXOX | 0 1 |

| | |
|--|-----|
| 16)  | 0 1 |
| 17)  | 0 1 |
| 18)  | 0 1 |
| 19)  | 0 1 |
| 20)  | 0 1 |
| 21) | 0 1 |

| Questions | Réponses ou remarques | Cotation |
|---|-----------------------|------------------------|
| 22) Figures semblables | | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 |
| Figures différentes | | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 |
| 23) Similitudes | | 0 1 2 |
| - pomme, banane | | 0 1 2 |
| - manteau, chemise | | 0 1 2 |
| - bateau, voiture | | 0 1 2 |
| - table, chaise | | 0 1 2 |
| 24) Induction | | 0 1 |
| - manger | | 0 1 |
| - s'habiller | | 0 1 |
| - transporter | | 0 1 |
| 25) Différences | | 0 1 |
| - chien, chat, voiture | | 0 1 |
| - garçon, fenêtre, homme | | 0 1 |
| - poisson, voiture, train | | 0 1 |
| 26) Choix multiples | | 0 1 2 |
| - pomme, banane (animaux, fruits, veris) | | 0 1 2 |
| - manteau, chemise (vêtements, laine, fruits) | | 0 1 2 |
| - bateau, voiture (bougent, transport, vêtements) | | 0 1 2 |
| - chaise, bureau (transport, bois, mobilier) | | 0 1 2 |
| 27) Lecture phrase | | |
| 28) Phrase (homme, voiture) | | 0 1 |
| 29) Orientation (jour, date, mois, année, Président, 1er Ministre, Maire, Ville, Hôpital) | | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 |
| 30) Compter A | | 0 1 2 3 4 5 6 |
| 31) Compter A | | 0 1 2 3 4 5 |
| 32) Rappel phrase lue | | 0 1 2 3 4 |
| 33) Rappel phrase construite | | 0 1 2 3 |
| 34) Lecture de mots | | 0 1 2 3 4 |
| 35) Reconnaissance de mots | | 0 1 2 3 4 5 |
| 36) Appariement de dessins | | 0 1 2 3 4 |
| 37) Reconnaissance de dessins | | 0 1 2 3 4 |

RESULTATS

| | Items inclus | Max | Score |
|---|--|--------------------------------|-------|
| Attention | 1, 2, 3, 4, 30, 31, 34, 36 total | 18 19 37 | |
| Initiation verbale motrice | 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 total | 30 7 37 | |
| Construction | 16, 17, 18, 19, 20, 21, | 6 | |
| Concepts | 22, 23, 24, 25, 26, 28 | 39 | |
| Mémoire orientation rappel reconnaissance verbale visuelle | 29 32, 33 35 37 total | 9 7 5 4 25 | |
| SCORE TOTAL | | 144 | |

MEM-III

Echelle Clinique de Mémoire de Wechsler - 3^{ème} édition

David Wechsler

Nom _____

Examineur _____

Age _____ Date de passation _____

1. Information et Orientation Immédiate (Subtest optionnel)



ENREGISTREMENT DES RÉPONSES :
Noter mot à mot toutes les réponses.



RÈGLE DE COTATION :
Items 1 à 14 : 0 ou 1 point.
Ne pas coter les Items 15 à 18.

| Item | Réponse | Note (0 ou 1) |
|---|---------|---------------|
| 1. Quel est votre nom ? | | |
| 2. Quel âge avez-vous ? | | |
| 3. Quand êtes-vous né(e) ? | | |
| 4. Où êtes-vous né(e) ? | | |
| 5. Quel est le nom de jeune fille de votre mère ? (si le sujet ne le connaît pas, demander "Quel est le nom de votre père ?") | | |
| 6. Quel est le nom du Président de la République française ? | | |
| 7. Qui était Président avant lui ? | | |
| 8. En quelle année sommes-nous ? | | |
| 9. Quel mois sommes-nous ? | | |
| 10. Quel jour du mois sommes-nous ? | | |
| 11. Comment s'appelle l'endroit où vous vous trouvez maintenant ? | | |
| 12. Dans quelle ville est-ce ? | | |
| 13. Quel jour de la semaine sommes-nous ? | | |
| 14. Sans regarder une pendule, quelle heure est-il maintenant ? réponse : _____ heure actuelle : _____ différence : _____ | | |
| 15. Êtes-vous gaucher(ère) ou droitier(ère) ? | | |
| 16. Avez-vous des difficultés à entendre ? | | |
| 17. Avez-vous besoin de lunettes pour lire ? | | |
| 18. Êtes-vous daltonien(ne) ? | | |

Note totale (Max=14)

2. Mémoire Logique I



ENREGISTREMENT DES RÉPONSES :
Cocher (✓) chaque item correctement répété.
Noter les réponses qui ne sont pas strictement identiques en face de chaque item.



RÈGLE DE COTATION :
0 ou 1 point pour chaque item ou thème.
Voir le Chapitre 4 et l'Annexe A du Manuel pour les critères de cotation.

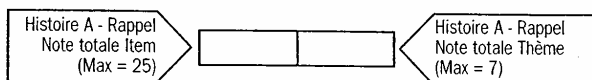
Histoire A

Anne Boiron, du 20^{ème} arrondissement de Paris, travaillant comme cuisinière dans une cantine scolaire, a raconté au poste de police de la mairie qu'elle avait été attaquée dans la rue la nuit précédente et qu'on lui avait volé deux cent cinq francs. Elle avait quatre petits enfants, le loyer devait être payé, et ils n'avaient pas mangé depuis deux jours. Le policier, ému par l'histoire de cette femme, organisa une collecte pour elle.

(Tourner la page pour noter les réponses concernant l'Histoire A.)

2. Mémoire Logique I (suite)

| Histoire A | Note (0 ou 1) | | Critères de cotation |
|------------------------------------|---------------|-------|--|
| | Item | Thème | |
| Anne | | | Anne ou toute variante du prénom |
| Boiron, | | | Boiron est nécessaire |
| du 20 ^e arrondissement | | | 20 ^e arrondissement (quel que soit le contexte) |
| de Paris, | | | Paris (quel que soit le contexte) |
| THEME 1 | | | indication que le personnage principal est une femme |
| travaillant | | | indication qu'elle a un travail |
| comme cuisinière | | | cuisinière ou toute autre forme du mot est nécessaire |
| dans une cantine | | | cantine est nécessaire |
| scolaire, | | | indication que le lieu est une école |
| THEME 2 | | | indication que le personnage principal est employé ou travaille |
| a raconté | | | indication qu'un rapport a été fait à une autorité (quel que soit le contexte) |
| au poste de police | | | police (quel que soit le contexte) |
| de la mairie | | | mairie (quel que soit le contexte) |
| qu'elle avait été attaquée | | | indication qu'elle a été attaquée |
| dans la rue | | | rue (quel que soit le contexte) |
| la nuit précédente | | | indication que le vol a eu lieu la nuit d'avant |
| et qu'on lui avait volé | | | indication qu'il y avait un voleur sur place |
| deux cent cinq francs. | | | indication d'un montant compris entre 200 F et 210 F |
| THEME 3 | | | indication que le personnage principal raconte qu'il a été volé |
| Elle avait quatre | | | quatre est nécessaire avec l'indication que ce sont ses enfants |
| petits enfants, | | | enfants ou tout autre synonyme est nécessaire |
| THEME 4 | | | indication que le personnage principal a des enfants |
| le loyer devait être payé, | | | une phrase indiquant que le loyer est dû |
| et ils n'avaient pas mangé | | | indication que la famille n'a rien à manger |
| depuis deux jours. | | | deux jours est nécessaire, ou tout autre mot se référant à deux jours |
| THEME 5 | | | indication que les personnages ont besoin d'aide |
| Le policier, | | | une phrase ou un mot décrivant un des membres de la police (quel que soit le contexte) |
| ému par l'histoire de cette femme, | | | indication que son histoire a provoqué de la sympathie |
| THEME 6 | | | indication que la police ressent de la sympathie pour la femme |
| organisa une collecte | | | une phrase indiquant que de l'argent a été collecté |
| pour elle. | | | indication que l'argent a été collecté pour elle ou pour ses enfants |
| THEME 7 | | | indication que la police a directement répondu à son besoin |

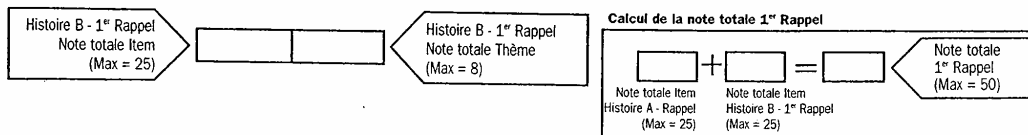


2. Mémoire Logique I (suite)

Histoire B - 1^{er} Rappel

Un lundi soir à 18 heures, Antoine Duchemin, de Paris, regardait la télévision pendant qu'il s'habillait pour sortir. Un bulletin météo interrompit le programme, prévenant que des orages arriveraient sur la région d'ici deux à trois heures et dureraient jusqu'au matin. Le présentateur annonça que les orages amèneraient de la grêle, que le niveau de l'eau monterait de 10 cm et que la température baisserait de 15 degrés. Antoine décida de rester chez lui. Il enleva son manteau et s'assit pour regarder des vieux films.

| Histoire B - 1 ^{er} Rappel | Note (0 ou 1) | | Critères de cotation |
|-------------------------------------|---------------|-------|--|
| | Item | Thème | |
| Un lundi | | | <i>lundi</i> est nécessaire |
| soir | | | <i>soir</i> (quel que soit le contexte) |
| à 18 heures, | | | <i>18 heures</i> est nécessaire |
| Antoine | | | <i>Antoine</i> ou toute variante du prénom |
| Duchemin, | | | <i>Duchemin</i> est nécessaire |
| de Paris, | | | <i>Paris</i> (quel que soit le contexte) |
| THEME 1 | | | indication que le personnage principal est un homme |
| regardait la télévision | | | indication qu'il écoute ou regarde la télévision |
| pendant qu'il s'habillait | | | indication qu'il s'habille |
| pour sortir. | | | indication qu'il va sortir |
| THEME 2 | | | indication que le personnage se prépare à sortir |
| Un bulletin météo | | | indication qu'il y a une annonce à propos du temps |
| interrompit le programme, | | | indication qu'une coupure a été faite dans le programme habituel |
| THEME 3 | | | indication qu'il y a une annonce météo |
| prévenant que des orages | | | indication de l'avertissement de la venue d'orages |
| arriveraient sur la région | | | indication que les orages arrivent |
| THEME 4 | | | indication que les orages arrivent sur la région |
| d'ici 2 à 3 heures | | | une phrase qui parle de 2 à 3 heures |
| et dureraient jusqu'au matin. | | | indication que cela va durer jusqu'au lendemain matin |
| THEME 5 | | | indication que les orages vont durer |
| Le présentateur annonça | | | indication que quelqu'un parle d'un orage |
| que les orages amèneraient | | | indication que la grêle peut tomber |
| de la grêle, | | | indication que l'on parle de la montée de l'eau |
| que le niveau de l'eau | | | <i>10 cm</i> est nécessaire |
| monterait de 10 cm | | | indication que la température va baisser ou diminuer |
| et que la température baisserait | | | une baisse relative de 15 degrés est nécessaire (entre 14 et 16) |
| de 15 degrés. | | | indication de l'activité des orages |
| THEME 6 | | | indication qu'il décide de rester chez lui |
| Antoine décida de rester chez lui. | | | indication que le personnage décide de rester sur place |
| THEME 7 | | | indication qu'il enlève ses affaires |
| Il enleva son manteau | | | indication qu'il s'assoit |
| et s'assit | | | indication qu'il regarde des films |
| pour regarder des vieux films. | | | indication que le personnage décide de regarder un film ou la télé |
| THEME 8 | | | |

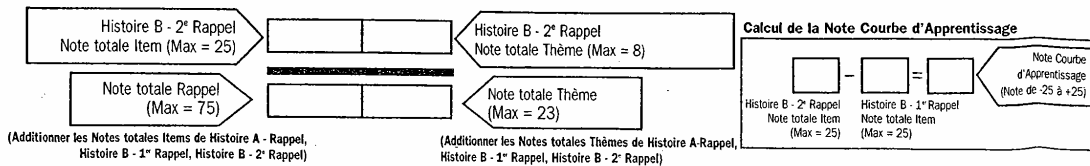


2. Mémoire Logique I (suite)

Histoire B - 2^e Rappel

Un lundi soir à 18 heures, Antoine Duchemin, de Paris, regardait la télévision pendant qu'il s'habillait pour sortir. Un bulletin météo interrompit le programme, prévenant que des orages arriveraient sur la région d'ici deux à trois heures et dureraient jusqu'au matin. Le présentateur annonça que les orages amèneraient de la grêle, que le niveau de l'eau monterait de 10 cm et que la température baisserait de 15 degrés. Antoine décida de rester chez lui. Il enleva son manteau et s'assit pour regarder des vieux films.

| Histoire B - 2 ^e Rappel | Note (0 ou 1) | | Critères de cotation |
|------------------------------------|---------------|-------|--|
| | Item | Thème | |
| Un lundi | | | <i>lundi</i> est nécessaire |
| soir | | | <i>soir</i> (quel que soit le contexte) |
| à 18 heures, | | | <i>18 heures</i> est nécessaire |
| Antoine | | | <i>Antoine</i> ou toute variante du prénom |
| Duchemin, | | | <i>Duchemin</i> est nécessaire |
| de Paris, | | | <i>Paris</i> (quel que soit le contexte) |
| THEME 1 | | | indication que le personnage principal est un homme |
| regardait la télévision | | | indication qu'il écoute ou regarde la télévision |
| pendant qu'il s'habillait | | | indication qu'il s'habille |
| pour sortir. | | | indication qu'il va sortir |
| THEME 2 | | | indication que le personnage se prépare à sortir |
| Un bulletin météo | | | indication qu'il y a une annonce à propos du temps |
| interrompt le programme, | | | indication qu'une coupure a été faite dans le programme habituel |
| THEME 3 | | | indication qu'il y a une annonce météo |
| prévenant que des orages | | | indication de l'avertissement de la venue d'orages |
| arriveraient sur la région | | | indication que les orages arrivent |
| THEME 4 | | | indication que les orages arrivent sur la région |
| d'ici 2 à 3 heures | | | une phrase qui parle de 2 à 3 heures |
| et dureraient jusqu'au matin. | | | indication que cela va durer jusqu'au lendemain matin |
| THEME 5 | | | indication que les orages vont durer |
| Le présentateur annonça | | | indication que quelqu'un parle d'un orage |
| que les orages amèneraient | | | indication que la grêle peut tomber |
| de la grêle, | | | indication que l'on parle de la montée de l'eau |
| que le niveau de l'eau | | | <i>10 cm</i> est nécessaire |
| monterait de 10 cm | | | indication que la température va baisser ou diminuer |
| et que la température baisserait | | | une baisse relative de 15 degrés est nécessaire (entre 14 et 16) |
| de 15 degrés. | | | indication de l'activité des orages |
| THEME 6 | | | indication de l'activité des orages |
| Antoine décida de rester chez lui. | | | indication qu'il décide de rester chez lui |
| THEME 7 | | | indication que le personnage décide de rester sur place |
| Il enleva son manteau | | | indication qu'il enlève ses affaires |
| et s'assit | | | indication qu'il s'assoit |
| pour regarder des vieux films. | | | indication qu'il regarde des films |
| THEME 8 | | | indication que le personnage décide de regarder un film ou la télé |



12. Mémoire Logique II



ADMINISTRER 25 À 35 MINUTES APRES MÉMOIRE LOGIQUE I.

Rappel



ENREGISTREMENT DES RÉPONSES :
Cocher (✓) chaque item correctement répété.
Noter les réponses qui ne sont pas strictement
identiques en face de chaque item.



RÈGLE DE COTATION :
0 ou 1 point pour chaque item ou thème.

Aide nécessaire Oui Non

| Histoire A | Note (0 ou 1) | | Critères de cotation |
|------------------------------------|---------------|-------|--|
| | Item | Thème | |
| Anne | | | Anne ou toute variante du prénom |
| Boiron, | | | Boiron est nécessaire |
| du 20 ^e arrondissement | | | 20 ^e arrondissement (quel que soit le contexte) |
| de Paris, | | | Paris (quel que soit le contexte) |
| THEME 1 | | | indication que le personnage principal est une femme |
| travaillant | | | indication qu'elle a un travail |
| comme cuisinière | | | cuisinière ou toute autre forme du mot est nécessaire |
| dans une cantine | | | cantine est nécessaire |
| scolaire, | | | indication que le lieu est une école |
| THEME 2 | | | indication que le personnage principal est employé ou travaille |
| a raconté | | | indication qu'un rapport a été fait à une autorité (quel que soit le contexte) |
| au poste de police | | | police (quel que soit le contexte) |
| de la mairie | | | mairie (quel que soit le contexte) |
| qu'elle avait été attaquée | | | indication qu'elle a été attaquée |
| dans la rue | | | rue (quel que soit le contexte) |
| la nuit précédente | | | indication que le vol a eu lieu la nuit d'avant |
| et qu'on lui avait volé | | | indication qu'il y avait un voleur sur place |
| deux cent cinq francs. | | | indication d'un montant compris entre 200 F et 210 F |
| THEME 3 | | | indication que le personnage principal raconte qu'il a été volé |
| Elle avait quatre | | | quatre est nécessaire avec l'indication que ce sont ses enfants |
| petits enfants, | | | enfants ou tout autre synonyme est nécessaire |
| THEME 4 | | | indication que le personnage principal a des enfants |
| le loyer devait être payé, | | | une phrase indiquant que le loyer est dû |
| et ils n'avaient pas mangé | | | indication que la famille n'a rien à manger |
| depuis deux jours. | | | deux jours est nécessaire, ou tout autre mot se référant à deux jours |
| THEME 5 | | | indication que les personnages ont besoin d'aide |
| Le policier, | | | une phrase ou un mot décrivant un des membres de la police (quel que soit le contexte) |
| ému par l'histoire de cette femme, | | | indication que son histoire a provoqué de la sympathie |
| THEME 6 | | | indication que la police ressent de la sympathie pour la femme |
| organisa une collecte | | | une phrase indiquant que de l'argent a été collecté |
| pour elle. | | | indication que l'argent a été collecté pour elle ou pour ses enfants |
| THEME 7 | | | indication que la police a directement répondu à son besoin |

| | | | |
|--|--|--|--|
| Histoire A - Rappel Note totale Item (Max = 25) | | | Histoire A - Rappel Note totale Thème (Max = 7) |
|--|--|--|--|

12. Mémoire Logique II (suite)

Aide nécessaire Oui Non

| Histoire B | Note (0 ou 1) | | Critères de cotation |
|------------------------------------|---------------|-------|--|
| | Item | Thème | |
| Un lundi | | | <i>lundi</i> est nécessaire |
| soir | | | <i>soir</i> (quel que soit le contexte) |
| à 18 heures, | | | <i>18 heures</i> est nécessaire |
| Antoine | | | <i>Antoine</i> ou toute variante du prénom |
| Duchemin, | | | <i>Duchemin</i> est nécessaire |
| de Paris, | | | <i>Paris</i> (quel que soit le contexte) |
| THEME 1 | | | indication que le personnage principal est un homme |
| regardait la télévision | | | indication qu'il écoute ou regarde la télévision |
| pendant qu'il s'habillait | | | indication qu'il s'habille |
| pour sortir. | | | indication qu'il va sortir |
| THEME 2 | | | indication que le personnage se prépare à sortir |
| Un bulletin météo | | | indication qu'il y a une annonce à propos du temps |
| interrompt le programme, | | | indication qu'une coupure a été faite dans le programme habituel |
| THEME 3 | | | indication qu'il y a une annonce météo |
| prévenant que des orages | | | indication de l'avertissement de la venue d'orages |
| arriveraient sur la région | | | indication que les orages arrivent |
| THEME 4 | | | indication que les orages arrivent sur la région |
| d'ici 2 à 3 heures | | | une phrase qui parle de 2 à 3 heures |
| et dureraient jusqu'au matin. | | | indication que cela va durer jusqu'au lendemain matin |
| THEME 5 | | | indication que les orages vont durer |
| Le présentateur annonça | | | indication que quelqu'un parle d'un orage |
| que les orages amèneraient de | | | indication que la grêle peut tomber |
| la grêle, | | | |
| que le niveau de l'eau | | | indication que l'on parle de la montée de l'eau |
| monterait de 10 cm | | | <i>10 cm</i> est nécessaire |
| et que la température baisserait | | | indication que la température va baisser ou diminuer |
| de 15 degrés. | | | une baisse relative de 15 degrés est nécessaire (entre 14 et 16) |
| THEME 6 | | | indication de l'activité des orages |
| Antoine décida de rester chez lui. | | | indication qu'il décide de rester chez lui |
| THEME 7 | | | indication que le personnage décide de rester sur place |
| Il enleva son manteau | | | indication qu'il enlève ses affaires |
| et s'assit | | | indication qu'il s'assoit |
| pour regarder des vieux films. | | | indication qu'il regarde des films |
| THEME 8 | | | indication que le personnage décide de regarder un film ou la télé |

Histoire B - Rappel Note totale Item
(Max = 25)

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

Histoire B - Rappel Note totale Thème
(Max = 8)

Note totale Rappel
(Max = 50)

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

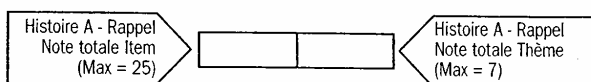
Note totale Thème
(Max = 15)

(Additionner les Notes totales Items de
Histoire A - Rappel et Histoire B - Rappel)

(Additionner les Notes totales Thèmes de
Histoire A - Rappel et Histoire B - Rappel)

2. Mémoire Logique I (suite)

| Histoire A | Note (0 ou 1) | | Critères de cotation |
|------------------------------------|---------------|-------|--|
| | Item | Thème | |
| Anne | | | Anne ou toute variante du prénom |
| Boiron, | | | Boiron est nécessaire |
| du 20 ^e arrondissement | | | 20 ^e arrondissement (quel que soit le contexte) |
| de Paris, | | | Paris (quel que soit le contexte) |
| THEME 1 | | | indication que le personnage principal est une femme |
| travaillant | | | indication qu'elle a un travail |
| comme cuisinière | | | cuisinière ou toute autre forme du mot est nécessaire |
| dans une cantine | | | cantine est nécessaire |
| scolaire, | | | indication que le lieu est une école |
| THEME 2 | | | indication que le personnage principal est employé ou travaille |
| a raconté | | | indication qu'un rapport a été fait à une autorité (quel que soit le contexte) |
| au poste de police | | | police (quel que soit le contexte) |
| de la mairie | | | mairie (quel que soit le contexte) |
| qu'elle avait été attaquée | | | indication qu'elle a été attaquée |
| dans la rue | | | rue (quel que soit le contexte) |
| la nuit précédente | | | indication que le vol a eu lieu la nuit d'avant |
| et qu'on lui avait volé | | | indication qu'il y avait un voleur sur place |
| deux cent cinq francs. | | | indication d'un montant compris entre 200 F et 210 F |
| THEME 3 | | | indication que le personnage principal raconte qu'il a été volé |
| Elle avait quatre | | | quatre est nécessaire avec l'indication que ce sont ses enfants |
| petits enfants, | | | enfants ou tout autre synonyme est nécessaire |
| THEME 4 | | | indication que le personnage principal a des enfants |
| le loyer devait être payé, | | | une phrase indiquant que le loyer est dû |
| et ils n'avaient pas mangé | | | indication que la famille n'a rien à manger |
| depuis deux jours. | | | deux jours est nécessaire, ou tout autre mot se référant à deux jours |
| THEME 5 | | | indication que les personnages ont besoin d'aide |
| Le policier, | | | une phrase ou un mot décrivant un des membres de la police (quel que soit le contexte) |
| ému par l'histoire de cette femme, | | | indication que son histoire a provoqué de la sympathie |
| THEME 6 | | | indication que la police ressent de la sympathie pour la femme |
| organisa une collecte | | | une phrase indiquant que de l'argent a été collecté |
| pour elle. | | | indication que l'argent a été collecté pour elle ou pour ses enfants |
| THEME 7 | | | indication que la police a directement répondu à son besoin |

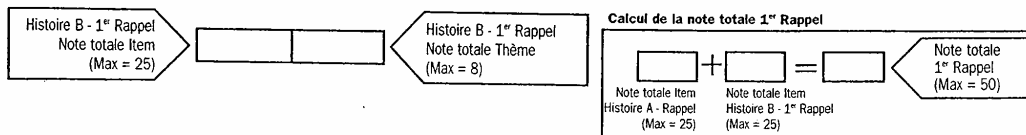


2. Mémoire Logique I (suite)

Histoire B - 1^{er} Rappel

Un lundi soir à 18 heures, Antoine Duchemin, de Paris, regardait la télévision pendant qu'il s'habillait pour sortir. Un bulletin météo interrompit le programme, prévenant que des orages arriveraient sur la région d'ici deux à trois heures et dureraient jusqu'au matin. Le présentateur annonça que les orages amèneraient de la grêle, que le niveau de l'eau monterait de 10 cm et que la température baisserait de 15 degrés. Antoine décida de rester chez lui. Il enleva son manteau et s'assit pour regarder des vieux films.

| | | Note (0 ou 1) | | |
|-------------------------------------|--|---------------|-------|--|
| Histoire B - 1 ^{er} Rappel | | Item | Thème | Critères de cotation |
| Un lundi | | | | <i>lundi</i> est nécessaire |
| soir | | | | <i>soir</i> (quel que soit le contexte) |
| à 18 heures, | | | | <i>18 heures</i> est nécessaire |
| Antoine | | | | <i>Antoine</i> ou toute variante du prénom |
| Duchemin, | | | | <i>Duchemin</i> est nécessaire |
| de Paris, | | | | <i>Paris</i> (quel que soit le contexte) |
| THEME 1 | | | | indication que le personnage principal est un homme |
| regardait la télévision | | | | indication qu'il écoute ou regarde la télévision |
| pendant qu'il s'habillait | | | | indication qu'il s'habille |
| pour sortir. | | | | indication qu'il va sortir |
| THEME 2 | | | | indication que le personnage se prépare à sortir |
| Un bulletin météo | | | | indication qu'il y a une annonce à propos du temps |
| interrompit le programme, | | | | indication qu'une coupure a été faite dans le programme habituel |
| THEME 3 | | | | indication qu'il y a une annonce météo |
| prévenant que des orages | | | | indication de l'avertissement de la venue d'orages |
| arriveraient sur la région | | | | indication que les orages arrivent |
| THEME 4 | | | | indication que les orages arrivent sur la région |
| d'ici 2 à 3 heures | | | | une phrase qui parle de 2 à 3 heures |
| et dureraient jusqu'au matin. | | | | indication que cela va durer jusqu'au lendemain matin |
| THEME 5 | | | | indication que les orages vont durer |
| Le présentateur annonça | | | | indication que quelqu'un parle d'un orage |
| que les orages amèneraient | | | | indication que la grêle peut tomber |
| de la grêle, | | | | indication que le niveau de l'eau |
| que le niveau de l'eau | | | | indication que l'on parle de la montée de l'eau |
| monterait de 10 cm | | | | <i>10 cm</i> est nécessaire |
| et que la température baisserait | | | | indication que la température va baisser ou diminuer |
| de 15 degrés. | | | | une baisse relative de 15 degrés est nécessaire (entre 14 et 16) |
| THEME 6 | | | | indication de l'activité des orages |
| Antoine décida de rester chez lui. | | | | indication qu'il décide de rester chez lui |
| THEME 7 | | | | indication que le personnage décide de rester sur place |
| Il enleva son manteau | | | | indication qu'il enlève ses affaires |
| et s'assit | | | | indication qu'il s'assoit |
| pour regarder des vieux films. | | | | indication qu'il regarde des films |
| THEME 8 | | | | indication que le personnage décide de regarder un film ou la télé |



2. Mémoire Logique I (suite)

Histoire B - 2^e Rappel

Un lundi soir à 18 heures, Antoine Duchemin, de Paris, regardait la télévision pendant qu'il s'habillait pour sortir. Un bulletin météo interrompit le programme, prévenant que des orages arriveraient sur la région d'ici deux à trois heures et dureraient jusqu'au matin. Le présentateur annonça que les orages amèneraient de la grêle, que le niveau de l'eau monterait de 10 cm et que la température baisserait de 15 degrés. Antoine décida de rester chez lui. Il enleva son manteau et s'assit pour regarder des vieux films.

| Histoire B - 2 ^e Rappel | Note (0 ou 1) | | Critères de cotation |
|------------------------------------|---------------|-------|--|
| | Item | Thème | |
| Un lundi | | | <i>lundi</i> est nécessaire |
| soir | | | <i>soir</i> (quel que soit le contexte) |
| à 18 heures, | | | <i>18 heures</i> est nécessaire |
| Antoine | | | <i>Antoine</i> ou toute variante du prénom |
| Duchemin, | | | <i>Duchemin</i> est nécessaire |
| de Paris, | | | <i>Paris</i> (quel que soit le contexte) |
| THEME 1 | | | indication que le personnage principal est un homme |
| regardait la télévision | | | indication qu'il écoute ou regarde la télévision |
| pendant qu'il s'habillait | | | indication qu'il s'habille |
| pour sortir. | | | indication qu'il va sortir |
| THEME 2 | | | indication que le personnage se prépare à sortir |
| Un bulletin météo | | | indication qu'il y a une annonce à propos du temps |
| interrompt le programme, | | | indication qu'une coupure a été faite dans le programme habituel |
| THEME 3 | | | indication qu'il y a une annonce météo |
| prévenant que des orages | | | indication de l'avertissement de la venue d'orages |
| arriveraient sur la région | | | indication que les orages arrivent |
| THEME 4 | | | indication que les orages arrivent sur la région |
| d'ici 2 à 3 heures | | | une phrase qui parle de 2 à 3 heures |
| et dureraient jusqu'au matin. | | | indication que cela va durer jusqu'au lendemain matin |
| THEME 5 | | | indication que les orages vont durer |
| Le présentateur annonça | | | indication que quelqu'un parle d'un orage |
| que les orages amèneraient | | | indication que la grêle peut tomber |
| de la grêle, | | | indication que l'on parle de la montée de l'eau |
| que le niveau de l'eau | | | <i>10 cm</i> est nécessaire |
| monterait de 10 cm | | | indication que la température va baisser ou diminuer |
| et que la température baisserait | | | une baisse relative de 15 degrés est nécessaire (entre 14 et 16) |
| de 15 degrés. | | | indication de l'activité des orages |
| THEME 6 | | | indication qu'il décide de rester chez lui |
| Antoine décida de rester chez lui. | | | indication que le personnage décide de rester sur place |
| THEME 7 | | | indication qu'il enlève ses affaires |
| Il enleva son manteau | | | indication qu'il s'assoit |
| et s'assit | | | indication qu'il regarde des films |
| pour regarder des vieux films. | | | indication que le personnage décide de regarder un film ou la télé |
| THEME 8 | | | |

Histoire B - 2^e Rappel
Note totale Item (Max = 25)

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

Histoire B - 2^e Rappel
Note totale Thème (Max = 8)

Calcul de la Note Courbe d'Apprentissage

Note Courbe d'Apprentissage (Note de -25 à +25)

Histoire B - 2^e Rappel Note totale Item (Max = 25) - Histoire B - 1^e Rappel Note totale Item (Max = 25) =

Note totale Rappel (Max = 75)

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

Note totale Thème (Max = 23)

(Additionner les Notes totales Items de Histoire A - Rappel, Histoire B - 1^e Rappel, Histoire B - 2^e Rappel)

(Additionner les Notes totales Thèmes de Histoire A-Rappel, Histoire B - 1^e Rappel, Histoire B - 2^e Rappel)

12. Mémoire Logique II



ADMINISTRER 25 À 35 MINUTES APRES MÉMOIRE LOGIQUE I.

Rappel



ENREGISTREMENT DES RÉPONSES :
Cocher (✓) chaque item correctement répété.
Noter les réponses qui ne sont pas strictement
identiques en face de chaque item.



RÈGLE DE COTATION :
0 ou 1 point pour chaque item ou thème.

Aide nécessaire Oui Non

| Histoire A | Note (0 ou 1) | | Critères de cotation |
|------------------------------------|---------------|-------|--|
| | Item | Thème | |
| Anne | | | Anne ou toute variante du prénom |
| Boiron, | | | Boiron est nécessaire |
| du 20 ^e arrondissement | | | 20 ^e arrondissement (quel que soit le contexte) |
| de Paris, | | | Paris (quel que soit le contexte) |
| THEME 1 | | | indication que le personnage principal est une femme |
| travaillant | | | indication qu'elle a un travail |
| comme cuisinière | | | cuisinière ou toute autre forme du mot est nécessaire |
| dans une cantine | | | cantine est nécessaire |
| scolaire, | | | indication que le lieu est une école |
| THEME 2 | | | indication que le personnage principal est employé ou travaille |
| a raconté | | | indication qu'un rapport a été fait à une autorité (quel que soit le contexte) |
| au poste de police | | | police (quel que soit le contexte) |
| de la mairie | | | mairie (quel que soit le contexte) |
| qu'elle avait été attaquée | | | indication qu'elle a été attaquée |
| dans la rue | | | rue (quel que soit le contexte) |
| la nuit précédente | | | indication que le vol a eu lieu la nuit d'avant |
| et qu'on lui avait volé | | | indication qu'il y avait un voleur sur place |
| deux cent cinq francs. | | | indication d'un montant compris entre 200 F et 210 F |
| THEME 3 | | | indication que le personnage principal raconte qu'il a été volé |
| Elle avait quatre | | | quatre est nécessaire avec l'indication que ce sont ses enfants |
| petits enfants, | | | enfants ou tout autre synonyme est nécessaire |
| THEME 4 | | | indication que le personnage principal a des enfants |
| le loyer devait être payé, | | | une phrase indiquant que le loyer est dû |
| et ils n'avaient pas mangé | | | indication que la famille n'a rien à manger |
| depuis deux jours. | | | deux jours est nécessaire, ou tout autre mot se référant à deux jours |
| THEME 5 | | | indication que les personnages ont besoin d'aide |
| Le policier, | | | une phrase ou un mot décrivant un des membres de la police (quel que soit le contexte) |
| ému par l'histoire de cette femme, | | | indication que son histoire a provoqué de la sympathie |
| THEME 6 | | | indication que la police ressent de la sympathie pour la femme |
| organisa une collecte | | | une phrase indiquant que de l'argent a été collecté |
| pour elle. | | | indication que l'argent a été collecté pour elle ou pour ses enfants |
| THEME 7 | | | indication que la police a directement répondu à son besoin |

| | | | |
|--|--|--|--|
| Histoire A - Rappel Note totale Item (Max = 25) | | | Histoire A - Rappel Note totale Thème (Max = 7) |
|--|--|--|--|

12. Mémoire Logique II (suite)

Aide nécessaire Oui Non

| Histoire B | Note (0 ou 1) | | Critères de cotation |
|------------------------------------|---------------|-------|--|
| | Item | Thème | |
| Un lundi | | | <i>lundi</i> est nécessaire |
| soir | | | <i>soir</i> (quel que soit le contexte) |
| à 18 heures, | | | <i>18 heures</i> est nécessaire |
| Antoine | | | <i>Antoine</i> ou toute variante du prénom |
| Duchemin, | | | <i>Duchemin</i> est nécessaire |
| de Paris, | | | <i>Paris</i> (quel que soit le contexte) |
| THEME 1 | | | indication que le personnage principal est un homme |
| regardait la télévision | | | indication qu'il écoute ou regarde la télévision |
| pendant qu'il s'habillait | | | indication qu'il s'habille |
| pour sortir. | | | indication qu'il va sortir |
| THEME 2 | | | indication que le personnage se prépare à sortir |
| Un bulletin météo | | | indication qu'il y a une annonce à propos du temps |
| interrompt le programme, | | | indication qu'une coupure a été faite dans le programme habituel |
| THEME 3 | | | indication qu'il y a une annonce météo |
| prévenant que des orages | | | indication de l'avertissement de la venue d'orages |
| arriveraient sur la région | | | indication que les orages arrivent |
| THEME 4 | | | indication que les orages arrivent sur la région |
| d'ici 2 à 3 heures | | | une phrase qui parle de 2 à 3 heures |
| et dureraient jusqu'au matin. | | | indication que cela va durer jusqu'au lendemain matin |
| THEME 5 | | | indication que les orages vont durer |
| Le présentateur annonça | | | indication que quelqu'un parle d'un orage |
| que les orages amèneraient de | | | indication que la grêle peut tomber |
| la grêle, | | | |
| que le niveau de l'eau | | | indication que l'on parle de la montée de l'eau |
| monterait de 10 cm | | | <i>10 cm</i> est nécessaire |
| et que la température baisserait | | | indication que la température va baisser ou diminuer |
| de 15 degrés. | | | une baisse relative de 15 degrés est nécessaire (entre 14 et 16) |
| THEME 6 | | | indication de l'activité des orages |
| Antoine décida de rester chez lui. | | | indication qu'il décide de rester chez lui |
| THEME 7 | | | indication que le personnage décide de rester sur place |
| Il enleva son manteau | | | indication qu'il enlève ses affaires |
| et s'assit | | | indication qu'il s'assoit |
| pour regarder des vieux films. | | | indication qu'il regarde des films |
| THEME 8 | | | indication que le personnage décide de regarder un film ou la télé |

Histoire B - Rappel Note totale Item (Max = 25)

Histoire B - Rappel Note totale Thème (Max = 8)

Note totale Rappel (Max = 50)

Note totale Thème (Max = 15)

(Additionner les Notes totales Items de Histoire A - Rappel et Histoire B - Rappel)

(Additionner les Notes totales Thèmes de Histoire A - Rappel et Histoire B - Rappel)

12. Mémoire Logique II (suite)

Reconnaissance



ENREGISTREMENT DES RÉPONSES :
Entourer O (Oui) ou N (Non)



RÈGLE DE COTATION :
0 ou 1 point pour chaque item.

| Item | Entourer O ou N | Note (0 ou 1) |
|---|--------------------|------------------|
| Histoire A | | |
| 1. La femme s'appela-t-elle Diane Boiron ? | 0 N | |
| 2. L'histoire se passait-elle dans le 20 ^{ème} arrondissement de Paris ? | 0 N | |
| 3. La femme était-elle cuisinière ? | 0 N | |
| 4. Travaillait-elle dans un restaurant ? | 0 N | |
| 5. Avait-elle quatre enfants ? | 0 N | |
| 6. Etaient-ils adolescents ? | 0 N | |
| 7. Le voleur était-il sur un boulevard ? | 0 N | |
| 8. La femme a-t-elle été volée deux nuits avant ? | 0 N | |
| 9. Raconta-t-elle le vol à la police ? | 0 N | |
| 10. Lui a-t-on volé 305 francs ? | 0 N | |
| 11. Sa famille n'a-t-elle pas mangé depuis quatre jours ? | 0 N | |
| 12. Devait-elle payer son loyer ? | 0 N | |
| 13. Le policier a-t-il attrapé le voleur ? | 0 N | |
| 14. Le policier est-il triste pour cette femme ? | 0 N | |
| 15. Le policier fait-il une quête ? | 0 N | |
| Histoire B | | |
| 16. L'homme s'appela-t-il Antoine Duchemin ? | 0 N | |
| 17. Est-ce que c'était le dimanche soir ? | 0 N | |
| 18. Était-il 18 heures ? | 0 N | |
| 19. L'histoire se passait-elle à Lyon ? | 0 N | |
| 20. Antoine s'habillait-il pour sortir ? | 0 N | |
| 21. Regardait-il la télévision ? | 0 N | |
| 22. Le programme a-t-il été interrompu ? | 0 N | |
| 23. Les orages étaient-ils prévus mardi ? | 0 N | |
| 24. Les orages devaient-ils durer toute la nuit ? | 0 N | |
| 25. La température a-t-elle chuté de 30° ? | 0 N | |
| 26. Le présentateur a-t-il prédit une montée de l'eau de 20 cm ? | 0 N | |
| 27. A-t-il parlé d'une possibilité d'inondation ? | 0 N | |
| 28. A-t-il parlé d'une pluie de grêle ? | 0 N | |
| 29. Antoine décida-t-il de rester chez lui ? | 0 N | |
| 30. A-t-il regardé du sport à la télévision ? | 0 N | |

Note totale
Reconnaissance
(Max = 30)

Calcul du Pourcentage de Rétention

| | |
|--|---|
| $\left(\frac{\text{Note totale Rappel Mémoire Logique II (Max = 50)}}{\text{Note totale Item Mémoire Logique I Histoire A - Rappel + Note totale Item Mémoire Logique I Histoire B - 2e Rappel (Max = 50)}} \right) \times 100 = \text{ } \quad \text{Pourcentage de Rétention (de 0 à 100\%)}$ | |
| Note totale Rappel Mémoire Logique II (Max = 50) | Note totale Item Mémoire Logique I Histoire A - Rappel + Note totale Item Mémoire Logique I Histoire B - 2 ^e Rappel (Max = 50) |

WISCONSIN - CARD SORTING TEST
Version de NELSON

La version de Nelson est une version, non seulement simplifiée mais également modifiée du WCST.

Elle comprend toujours les mêmes 4 cartes de référence, mais il ne reste plus que 2 x 24 cartes dans le talon.

Nelson préconise d'éliminer toutes les cartes qui présentent plus d'un attribut en commun avec les cartes de référence (exemple, la même couleur et la même forme). Ainsi, le renforcement positif ou négatif donné par l'examineur ne présente jamais d'ambiguïté.

Consignes à donner aux patients

"Vous avez ici 4 cartes de référence" (montrer les 4 cartes de référence)

"Je vous demande de classer les cartes que voici (montrer les cartes du talon) sous les cartes de référence, selon certaines règles : la difficulté réside dans le fait que je ne vous dis pas quelle est la règle, c'est à vous de la trouver, en essayant différentes règles de classement possibles. A chaque essai, je vous dirai s'il s'agit de la bonne règle".

Après ces instructions et quelle que soit la règle choisie par le sujet, on considère la réponse comme bonne et on lui indique qu'il s'agit de la bonne règle. Après 6 réponses correctes selon la règle choisie par le patient, on change la règle : "la règle a changé, je vous demande de chercher une autre règle de classement".

Cette instruction est répétée chaque fois que la règle change
REMARQUE : Une étude a montré que ces instructions explicites n'affectent pas la tendance à la persévération que présente certains patients, mais par contre réduisent considérablement le renforcement négatif qui était soudain introduit avec la procédure de Milner.

La seconde règle de classement choisie par le patient est notée comme correcte et on recommence la procédure, idem pour la troisième règle.
Puis les trois catégories sont répétées dans l'ordre original.
Le test s'arrête lorsque les 6 catégories ont été trouvées ou lorsque toutes les 48 cartes ont été utilisées.

Deux types de notations sont possibles :


* On peut considérer le nombre de catégories reconnues et le nombre total d'erreurs.

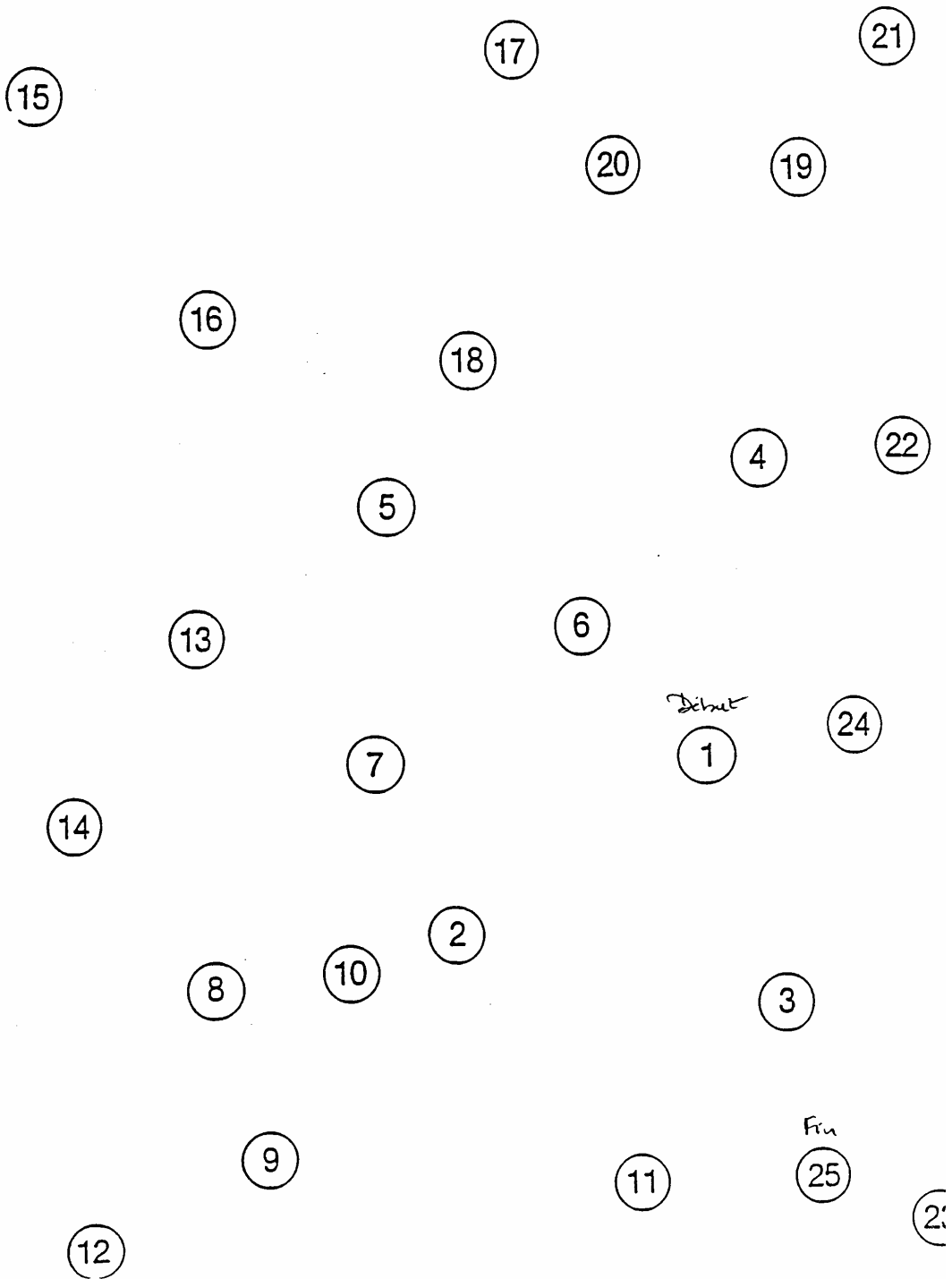
* On peut différencier les erreurs en erreurs persévératives et erreurs non persévératives.

Nelson considère qu'une erreur est persévérative, si elle suit la même règle de classement que la réponse immédiatement précédente, alors que l'on avait indiqué au sujet que sa réponse précédente était incorrecte et qu'il persiste à utiliser la même règle de classement.

On considère le nombre d'erreurs persévératives par rapport au nombre total d'erreurs (en pourcentage) :

$$P/TE \times 100$$

| | | |
|---|-------------------------|---------------------------|
|  | Patient Initials: _____ | Date: _____ |
| | Patient ID#: _____ | Initials/Signature: _____ |

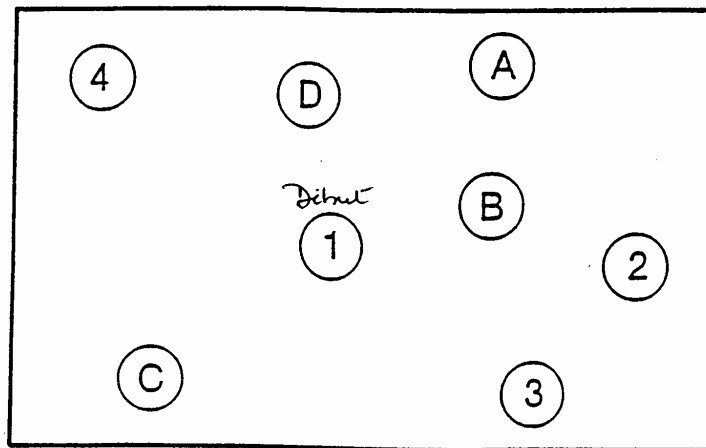


| | | |
|--|-------------------------|---------------------------|
| | Patient Initials: _____ | Date: _____ |
| | Patient ID#: _____ | Initials/Signature: _____ |

Trailmaking

Adult Form

Part B

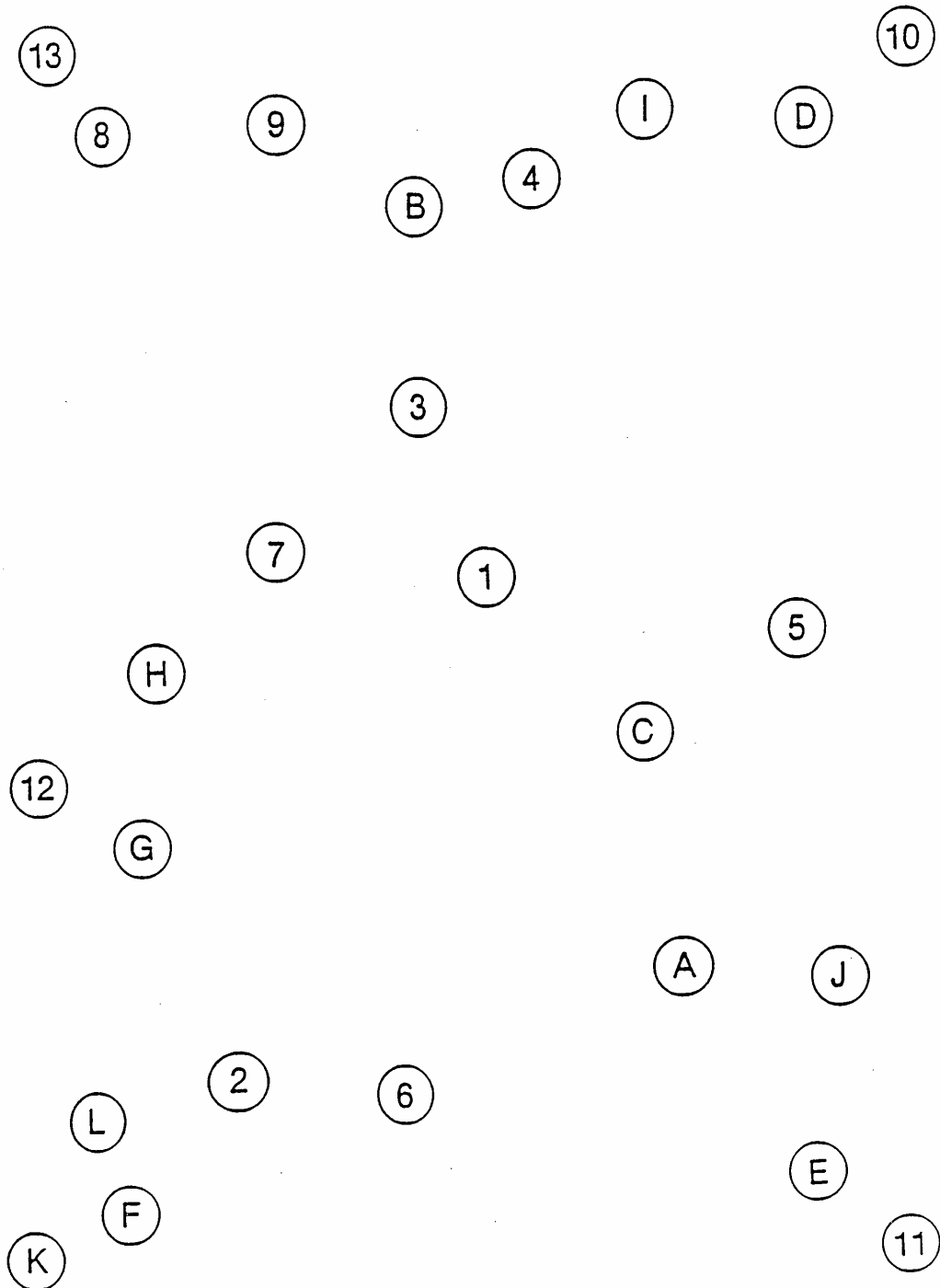


Trail B total time (sec.) (10-300)

Trail B errors (0-30)

Trail B reliability

| | | |
|--|-------------------------|---------------------------|
| | Patient Initials: _____ | Date: _____ |
| | Patient ID#: _____ | Initials/Signature: _____ |



Version GREFEX

Double tâche de Baddeley (version révisée)

Ce test évalue les capacités de l'administrateur central de la mémoire de travail.

Source

Baddeley, A.D., Logie, R.H., Bressi, S., Della Sala, S., & Spinnler, H. (1986). Dementia and working memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 38A, 603-618.

Matériel

- Chronomètre + crayon
- Feuille d'entraînement 'box crossing'
- Feuille 'digit span' A
- Feuille 'digit span' B
- Feuilles 'parcours'

Administration

Consignes

- 1) Empan de chiffres : **"Je vais vous lire des séries de chiffres. Je vous demande de m'écouter attentivement car, lorsque j'aurai terminé une série, vous devrez répéter ces chiffres exactement dans le même ordre que moi. On commence avec des petites séries de 3 chiffres et progressivement on va augmenter."** Les chiffres sont lus à la vitesse d'un par seconde. On administre systématiquement les 3 séries d'une même taille. L'épreuve s'arrête dès qu'il y a échec à deux des trois séries d'une taille donnée. L'empan = taille de la dernière série pour laquelle il y a eu au moins 2 réussites sur 3.

Exemple :

- séries de 4 chiffres : 2 réussites/3
 - séries de 5 chiffres : 1 réussite/3
- Empan = 4

Prendre le niveau d'empan du sujet pour les tâches d'empan suivantes.

- 2) Tâche d'empan (condition de tâche simple) : **"Je vais vous lire des séries de chiffres, comme tout à l'heure, mais cette fois-ci les séries seront toutes de la même longueur. Je vous demande, chaque fois que j'aurai terminé une série, de me répéter tous les chiffres dans le même ordre."** Durée : 2 minutes.
- 3) Tâche motrice (condition de tâche simple : feuille 1 et si nécessaire 2) : **"Je vais vous demander, à mon signal, de mettre une croix dans chacune des cases qui sont sur cette feuille. Vous commencez par le début et vous suivez la ligne, sans sauter de case. Maintenant, mettez des croix le plus vite possible à partir de la case noircie. Il faut que chaque croix soit complète. Vous commencerez à mon signal, et vous vous arrêterez dès que je vous dirai 'stop'."** Faire un essai. En cas d'échec à cet essai, ne pas administrer la tâche. **"On va continuer sur cette feuille-ci (donner la feuille 1). Commencez à la case noircie, suivez bien le trajet sans sauter de case et sans revenir en arrière. Il faut aller le plus vite possible, sans faire d'erreur."** La tâche se poursuit pendant 2 minutes. Si la feuille 1 n'est pas suffisante, il faut enchaîner sur la deuxième très rapidement sans arrêter le chronomètre. ATTENTION : il est important que le sujet mette une croix, et qu'il ne fasse pas un simple trait.
- 4) Double tâche : **"Maintenant, il s'agit de faire les deux tâches en même temps : vous mettez des croix le plus vite possible et, en même temps, vous rappelez les séries de chiffres dans l'ordre. Essayez de bien vous concentrer durant cette épreuve."** Durée : 2 minutes. Les séries de chiffres administrées sont différentes de celles utilisées en tâche simple (commencer par le bas de la colonne). La feuille du trajet est impérativement différente de celle utilisée en tâche simple (feuille 3 et si nécessaire 4). La tâche se poursuit pendant 2 minutes. Si une feuille n'est pas suffisante, il faut enchaîner sur la feuille 4 très rapidement sans arrêter le chronomètre.

Cotation

- 1) Empan de chiffres.
- 2) Tâche d'empan : nombre de séquences correctes.
- 3) Tâche motrice : nombre de cases cochées en deux minutes.
- 4) Double tâche : nombre de séquences correctes.
- 5) Double tâche : nombre de cases cochées.

o o o o o

Code sujet :
 Nom examinateur :

Date :

Double tâche de Baddeley (version révisée)

Empan de chiffres

| Empan | Items | Réponses | Score |
|-------|---------------------|----------|-------|
| 3 | 3 5 2 | | |
| | 6 4 9 | | |
| | 8 1 7 | | |
| 4 | 1 5 7 3 | | |
| | 4 7 2 6 | | |
| | 6 9 4 3 | | |
| 5 | 3 8 6 9 5 | | |
| | 7 2 9 4 1 | | |
| | 5 7 2 8 1 | | |
| 6 | 2 9 3 6 8 5 | | |
| | 1 4 8 2 5 9 | | |
| | 7 9 3 4 8 1 | | |
| 7 | 6 4 1 7 9 3 5 | | |
| | 2 7 4 1 3 8 6 | | |
| | 9 5 8 4 2 6 1 | | |
| 8 | 4 1 5 3 7 9 8 2 | | |
| | 6 2 7 4 1 8 3 9 | | |
| | 7 5 3 4 2 6 8 1 | | |
| 9 | 9 3 7 5 8 2 6 4 1 | | |
| | 3 1 6 7 5 8 2 9 4 | | |
| | 5 6 3 8 4 1 7 9 2 | | |
| 10 | 3 7 2 4 1 5 9 5 8 1 | | |
| | 7 1 6 8 5 9 2 7 3 4 | | |
| | 2 8 1 3 9 4 9 6 1 5 | | |

EMPAN : _____

Code sujet :
 Nom examinateur :

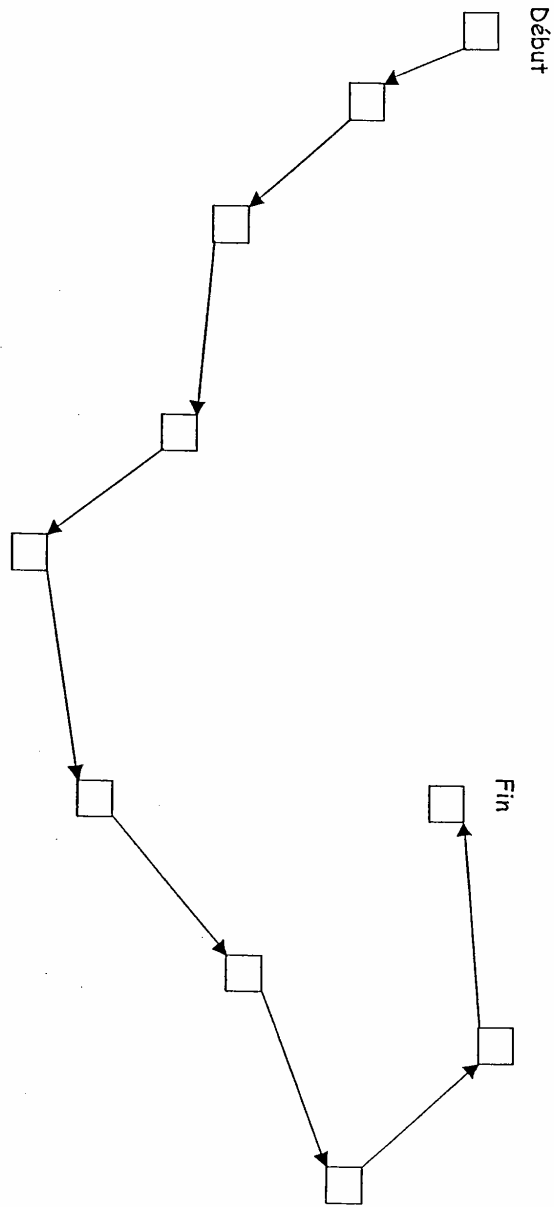
Date :

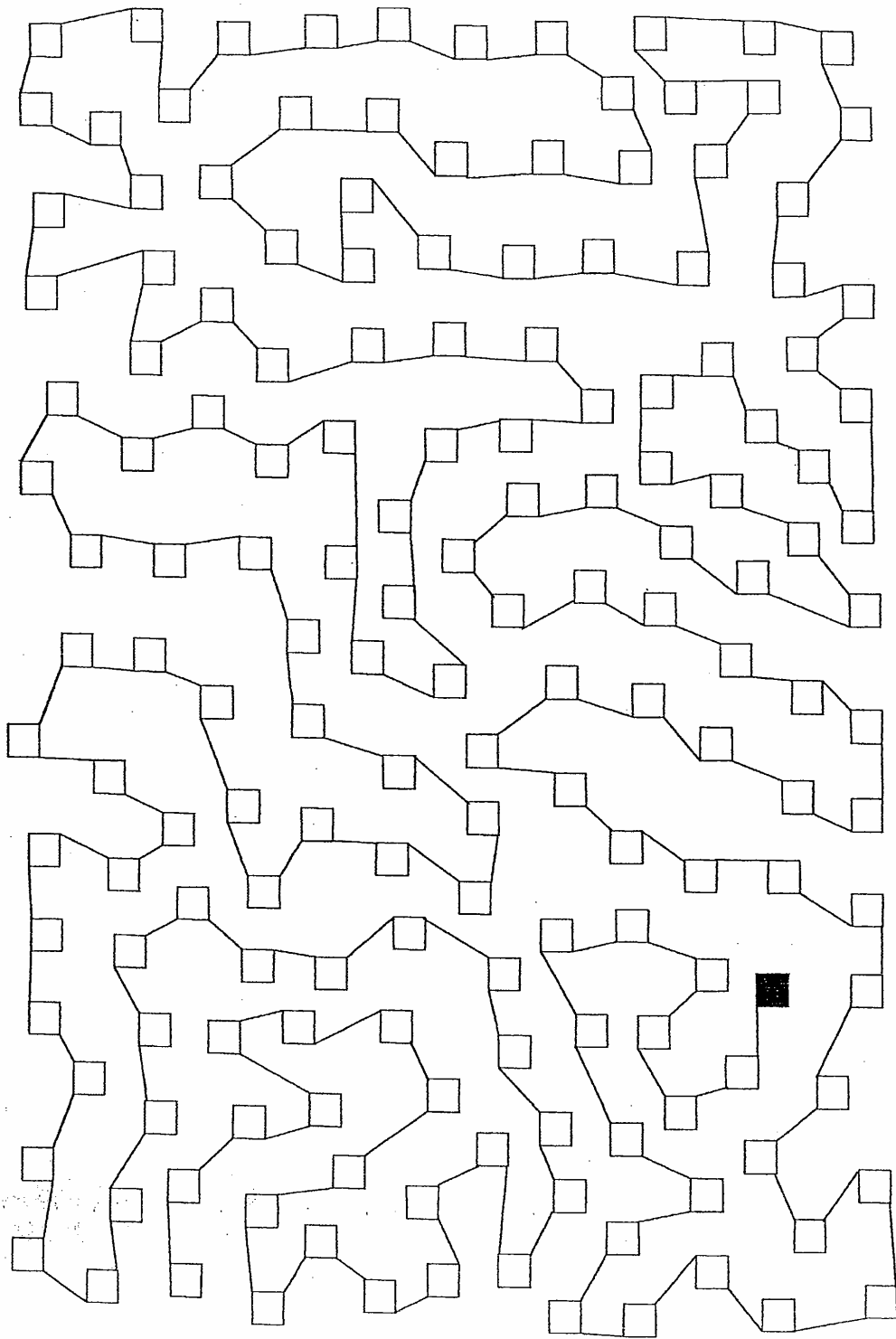
Tâche d'empan (condition de tâche simple)

Entourer les réponses erronées

N.
corrects

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | |
|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|--|
| 1 | 7 | 5 | 6 | 3 | 1 | 8 | 4 | 9 | 2 | 6 | |
| 2 | 2 | 6 | 4 | 7 | 3 | 1 | 5 | 8 | 9 | 4 | |
| 3 | 4 | 3 | 9 | 6 | 7 | 5 | 1 | 2 | 8 | 9 | |
| 4 | 5 | 2 | 3 | 9 | 6 | 4 | 8 | 1 | 7 | 3 | |
| 5 | 9 | 8 | 7 | 4 | 2 | 3 | 6 | 5 | 1 | 7 | |
| 6 | 1 | 7 | 5 | 8 | 9 | 2 | 3 | 4 | 6 | 5 | |
| 7 | 3 | 1 | 2 | 5 | 8 | 6 | 9 | 7 | 4 | 2 | |
| 8 | 8 | 4 | 1 | 2 | 5 | 9 | 7 | 6 | 3 | 1 | |
| 9 | 6 | 9 | 8 | 1 | 4 | 7 | 2 | 3 | 5 | 8 | |
| 10 | 1 | 4 | 6 | 3 | 9 | 7 | 5 | 8 | 2 | 6 | |
| 11 | 4 | 7 | 2 | 5 | 3 | 9 | 6 | 1 | 8 | 2 | |
| 12 | 8 | 5 | 1 | 6 | 2 | 4 | 9 | 7 | 3 | 1 | |
| 13 | 5 | 1 | 4 | 9 | 6 | 3 | 8 | 2 | 7 | 4 | |
| 14 | 2 | 8 | 5 | 7 | 1 | 6 | 3 | 9 | 4 | 5 | |
| 15 | 3 | 2 | 8 | 4 | 5 | 1 | 7 | 6 | 9 | 8 | |
| 16 | 7 | 3 | 9 | 2 | 8 | 5 | 1 | 4 | 6 | 9 | |
| 17 | 6 | 9 | 3 | 8 | 7 | 2 | 4 | 5 | 1 | 3 | |
| 18 | 9 | 6 | 7 | 1 | 4 | 8 | 2 | 3 | 5 | 7 | |
| 19 | 7 | 5 | 4 | 9 | 6 | 3 | 1 | 8 | 2 | 4 | |
| 20 | 1 | 4 | 6 | 3 | 8 | 5 | 7 | 2 | 9 | 6 | |
| 21 | 5 | 9 | 1 | 6 | 4 | 2 | 3 | 7 | 8 | 1 | |
| 22 | 9 | 8 | 7 | 4 | 1 | 6 | 2 | 5 | 3 | 7 | |
| 23 | 4 | 2 | 5 | 8 | 3 | 1 | 6 | 9 | 7 | 5 | |
| 24 | 6 | 3 | 2 | 7 | 9 | 8 | 5 | 1 | 4 | 2 | |
| 25 | 3 | 7 | 9 | 2 | 5 | 4 | 8 | 6 | 1 | 9 | |
| 26 | 2 | 1 | 8 | 5 | 7 | 9 | 4 | 3 | 6 | 8 | |
| 27 | 8 | 6 | 3 | 1 | 2 | 7 | 9 | 4 | 5 | 3 | |
| 28 | 5 | 2 | 1 | 9 | 6 | 8 | 3 | 4 | 7 | 1 | |
| 29 | 9 | 3 | 4 | 1 | 5 | 6 | 7 | 2 | 8 | 4 | |
| 30 | 7 | 9 | 3 | 4 | 2 | 1 | 5 | 8 | 6 | 3 | |





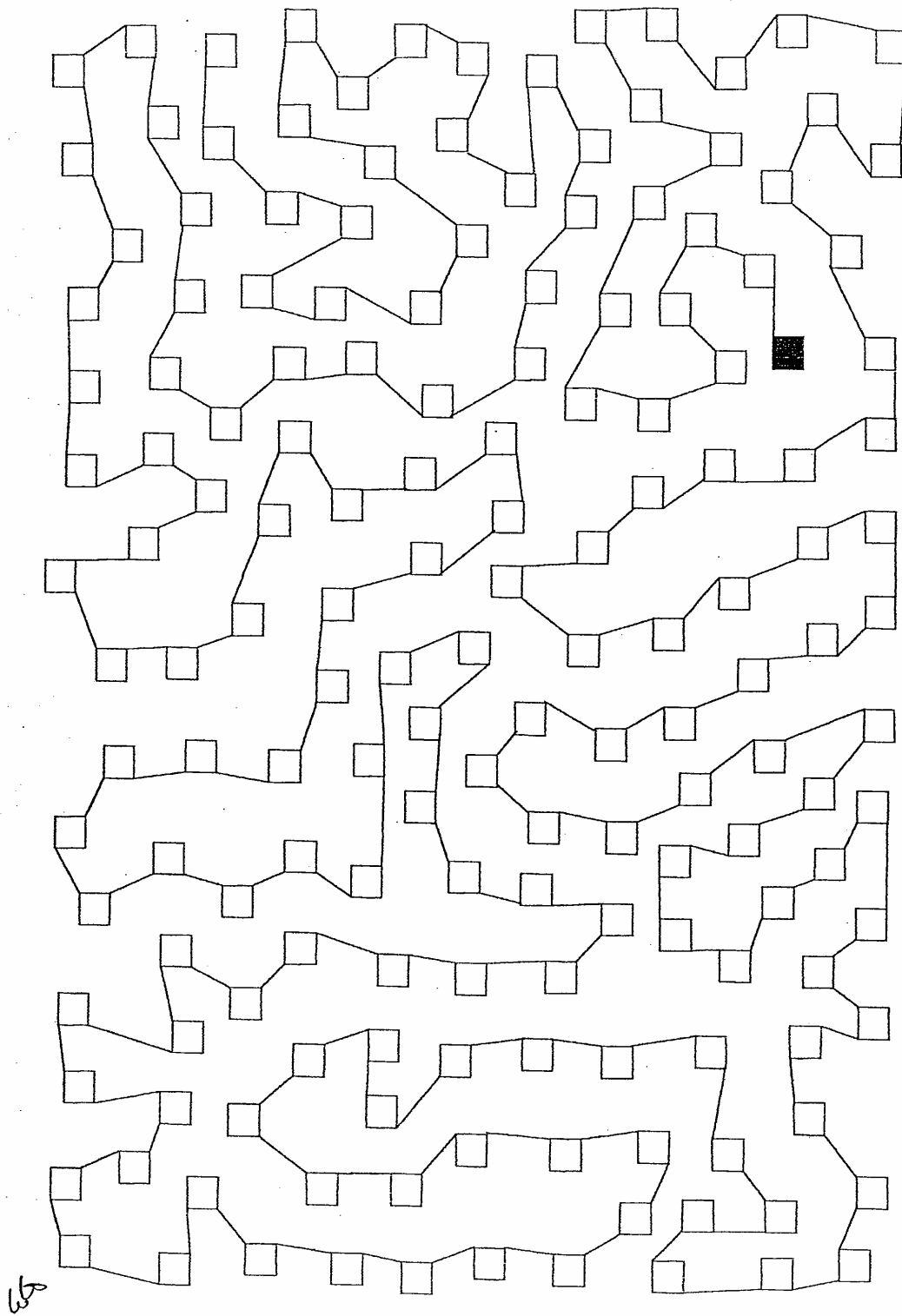
B4

Code sujet :
 Nom examinateur :

Date :

Tâche d'empan (condition de tâche double)

| | | Entourer les réponses erronées | | | | | | | | | | N. corrects |
|----|--|--------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | |
| 1 | | 7 | 5 | 6 | 3 | 1 | 8 | 4 | 9 | 2 | 6 | |
| 2 | | 2 | 6 | 4 | 7 | 3 | 1 | 5 | 8 | 9 | 4 | |
| 3 | | 4 | 3 | 9 | 6 | 7 | 5 | 1 | 2 | 8 | 9 | |
| 4 | | 5 | 2 | 3 | 9 | 6 | 4 | 8 | 1 | 7 | 3 | |
| 5 | | 9 | 8 | 7 | 4 | 2 | 3 | 6 | 5 | 1 | 7 | |
| 6 | | 1 | 7 | 5 | 8 | 9 | 2 | 3 | 4 | 6 | 5 | |
| 7 | | 3 | 1 | 2 | 5 | 8 | 6 | 9 | 7 | 4 | 2 | |
| 8 | | 8 | 4 | 1 | 2 | 5 | 9 | 7 | 6 | 3 | 1 | |
| 9 | | 6 | 9 | 8 | 1 | 4 | 7 | 2 | 3 | 5 | 8 | |
| 10 | | 1 | 4 | 6 | 3 | 9 | 7 | 5 | 8 | 2 | 6 | |
| 11 | | 4 | 7 | 2 | 5 | 3 | 9 | 6 | 1 | 8 | 2 | |
| 12 | | 8 | 5 | 1 | 6 | 2 | 4 | 9 | 7 | 3 | 1 | |
| 13 | | 5 | 1 | 4 | 9 | 6 | 3 | 8 | 2 | 7 | 4 | |
| 14 | | 2 | 8 | 5 | 7 | 1 | 6 | 3 | 9 | 4 | 5 | |
| 15 | | 3 | 2 | 8 | 4 | 5 | 1 | 7 | 6 | 9 | 8 | |
| 16 | | 7 | 3 | 9 | 2 | 8 | 5 | 1 | 4 | 6 | 9 | |
| 17 | | 6 | 9 | 3 | 8 | 7 | 2 | 4 | 5 | 1 | 3 | |
| 18 | | 9 | 6 | 7 | 1 | 4 | 8 | 2 | 3 | 5 | 7 | |
| 19 | | 7 | 5 | 4 | 9 | 6 | 3 | 1 | 8 | 2 | 4 | |
| 20 | | 1 | 4 | 6 | 3 | 8 | 5 | 7 | 2 | 9 | 6 | |
| 21 | | 5 | 9 | 1 | 6 | 4 | 2 | 3 | 7 | 8 | 1 | |
| 22 | | 9 | 8 | 7 | 4 | 1 | 6 | 2 | 5 | 3 | 7 | |
| 23 | | 4 | 2 | 5 | 8 | 3 | 1 | 6 | 9 | 7 | 5 | |
| 24 | | 6 | 3 | 2 | 7 | 9 | 8 | 5 | 1 | 4 | 2 | |
| 25 | | 3 | 7 | 9 | 2 | 5 | 4 | 8 | 6 | 1 | 9 | |
| 26 | | 2 | 1 | 8 | 5 | 7 | 9 | 4 | 3 | 6 | 8 | |
| 27 | | 8 | 6 | 3 | 1 | 2 | 7 | 9 | 4 | 5 | 3 | |
| 28 | | 5 | 2 | 1 | 9 | 6 | 8 | 3 | 4 | 7 | 1 | |
| 29 | | 9 | 3 | 4 | 1 | 5 | 6 | 7 | 2 | 8 | 4 | |
| 30 | | 7 | 9 | 3 | 4 | 2 | 1 | 5 | 8 | 6 | 3 | |



Code sujet :
Nom examinateur :

Date :

Double tâche de Baddeley (version révisée)

| | |
|--|----------------------|
| Empan de chiffres | <input type="text"/> |
| Tâche d'empan (séquences correctes) | <input type="text"/> |
| Tâche motrice (nombre de carrés remplis) | <input type="text"/> |
| Double tâche : nombre de séquences correctes | <input type="text"/> |
| Double tâche : nombre de cases cochées | <input type="text"/> |

POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE

PANSS

KAY S.R., OPLER L.A. ET FISZBEIN A.

Traduction française : J.P. LÉPINE

NOM PRÉNOM SEXE AGE DATE EXAMINATEUR

CONSIGNES

Entourer la cotation appropriée à chaque dimension, à la suite de l'entretien clinique spécifique. Se reporter au Manuel de Cotation pour la définition des items, la description des différents degrés et la procédure de cotation.

ÉCHELLE POSITIVE

| | Absence | Minime | Légère | Moyenne | Mod. sévère | Sévère | Extrême |
|-----------------------------------|---------|--------|--------|---------|-------------|--------|---------|
| P 1 Idées délirantes. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| P 2 Désorganisation conceptuelle. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| P 3 Activité hallucinatoire. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| P 4 Excitation. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| P 5 Idées de grandeur. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| P 6 Méfiance/Persécution. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| P 7 Hostilité. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

ÉCHELLE NÉGATIVE

| | Absence | Minime | Légère | Moyenne | Mod. sévère | Sévère | Extrême |
|---|---------|--------|--------|---------|-------------|--------|---------|
| N 1 Émoussement de l'expression des émotions | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| N 2 Retrait affectif. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| N 3 Mauvais contact. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| N 4 Repli social passif/apathique. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| N 5 Difficultés d'abstraction. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| N 6 Absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| N 7 Pensée stéréotypée. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

ÉCHELLE PSYCHOPATHOLOGIQUE GÉNÉRALE

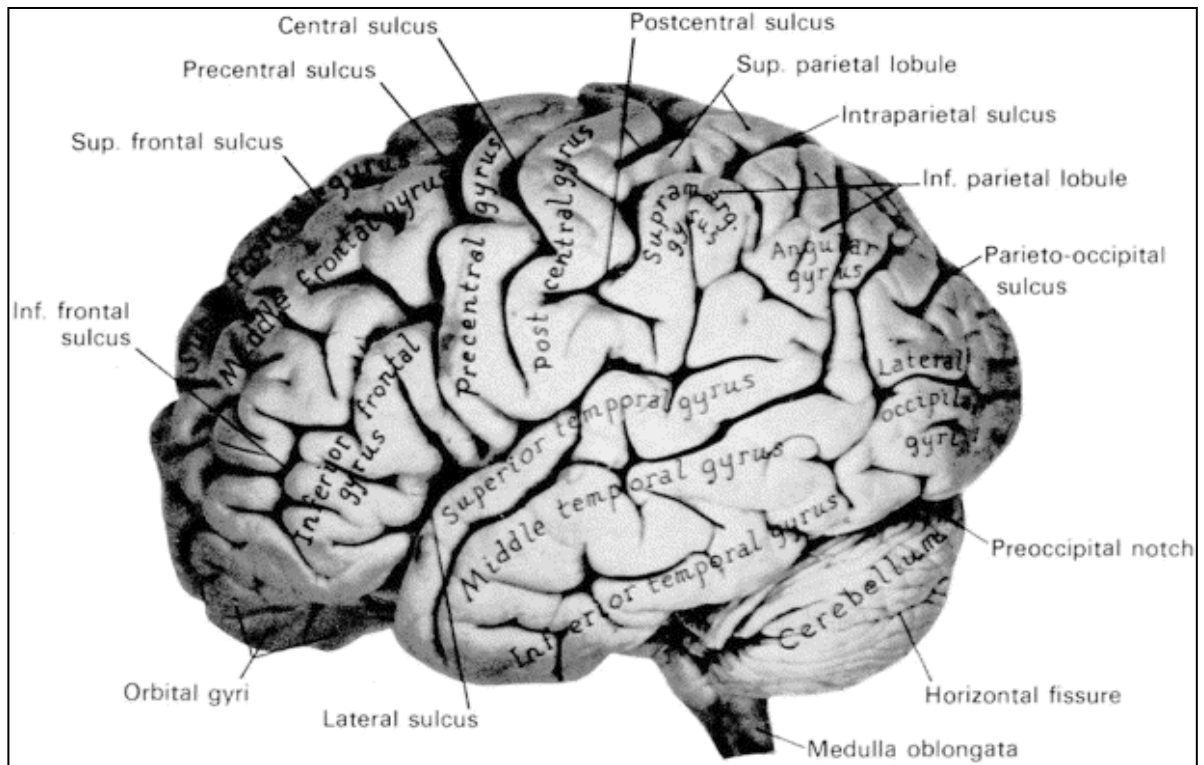
| | Absence | Minime | Légère | Moyenne | Mod. sévère | Sévère | Extrême |
|--|---------|--------|--------|---------|-------------|--------|---------|
| G 1 Préoccupations somatiques. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G 2 Anxiété. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G 3 Sentiments de culpabilité. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G 4 Tension. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G 5 Maniérisme et troubles de la posture. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G 6 Dépression. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G 7 Ralentissement psychomoteur. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G 8 Manque de coopération. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G 9 Contenu inhabituel de la pensée. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G 10 Désorientation. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G 11 Manque d'attention. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G 12 Manque de jugement et de prise de conscience de la maladie. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G 13 Trouble de la volition. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G 14 Mauvais contrôle pulsionnel. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G 15 Préoccupation excessive de soi (tendances autistiques). | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G 16 Évitement social actif. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

ANNEXE 2

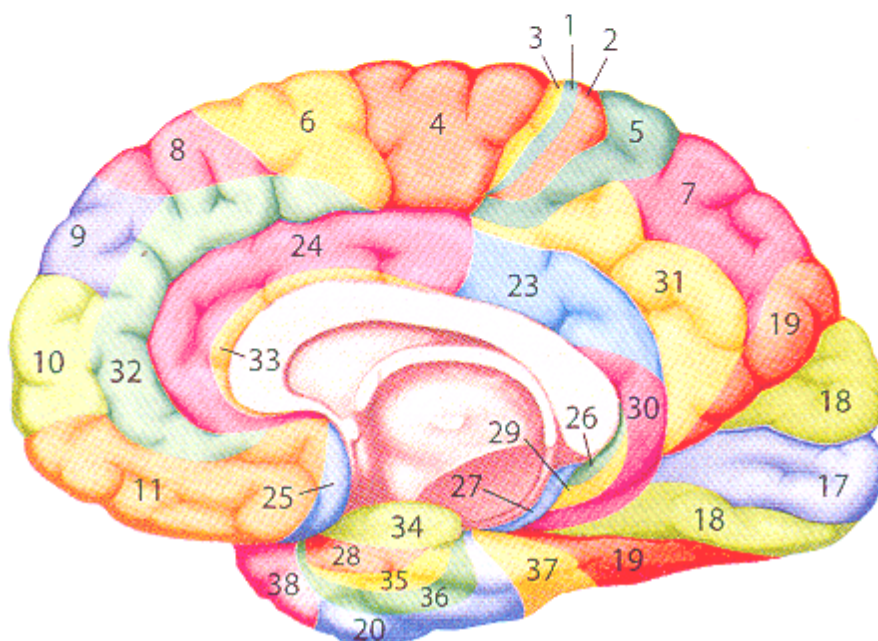
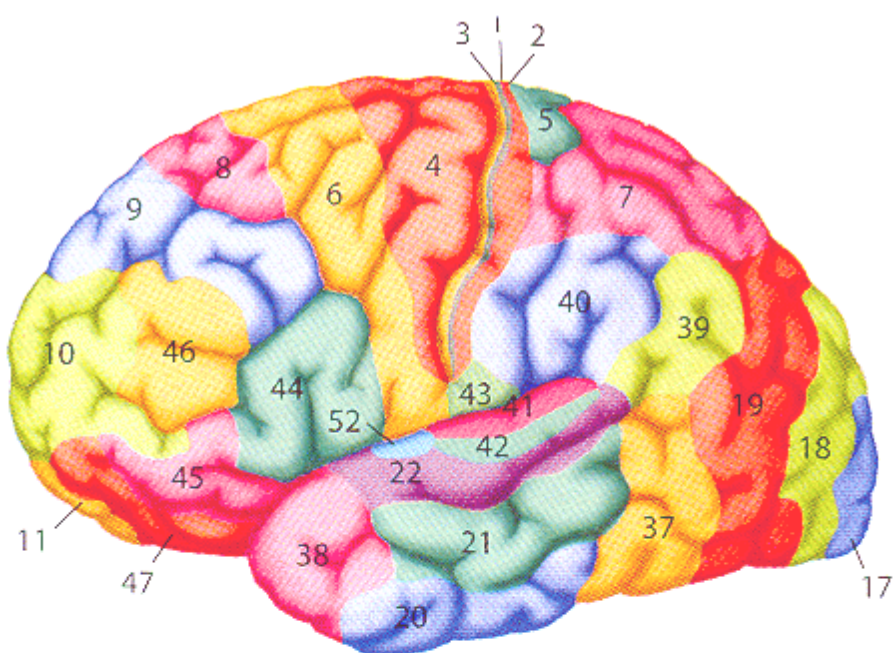
ANATOMIE CÉRÉBRALE

- ✚ Localisation des sillons et gyri cérébraux (vue latérale du cerveau humain)
- ✚ Aires de Brodmann

Vue latérale du cerveau humain



Aires de Brodmann



**INDEX DES FIGURES
ET TABLEAUX**

| | |
|---|----|
| Figure 1 : représentation schématique du modèle de Baddeley, <i>d'après Baddeley (2000)</i> | 8 |
| Figure 2 : résultats en rappel indicé et libre selon les catégories d'âge, <i>d'après Smith, (1977)</i> | 13 |
| Figure 3 : représentation schématique de la théorie du ralentissement cognitif, <i>d'après Salthouse, (1996)</i> | 21 |
| Figure 4 : coupes IRM de cerveaux humains illustrant les changements globaux au niveau de la SG avec l'âge, <i>d'après Smith et al. (2007)</i> | 25 |
| Tableau 1 : taille moyenne de l'effet pour les troubles cognitifs et pourcentage des patients sous la médiane, <i>d'après Heinrichs et Zakzanis (1998)</i> | 31 |
| Figure 5 : prédiction des difficultés fonctionnelles relativement aux déficits à des variables neurocognitives dans la schizophrénie, <i>d'après Green (2000)</i> | 43 |
| Figure 6 : coupes IRM de lobes temporaux médians d'un patient schizophrène et d'un sujet contrôle, <i>d'après Shenton et al. (2001)</i> | 46 |
| Figure 7 : vue d'ensemble des résultats de réduction de SG et SB chez des patients schizophrènes dans les études en VBM | 47 |
| Tableau 2 : résultats à l'échelle des niveaux de fonctionnement de Strauss et Carpenter (1977) pour les 168 sujets vivants et interviewés de l'étude du Vermont, <i>d'après Harding et al. (1987a)</i> | 53 |
| Figure 8 : relation entre le volume de SG cérébral et l'âge chez des patients schizophrènes comparativement à des sujets sains* | 75 |
| Figure 9 : représentation schématique de notre hypothèse de travail pour les performances cognitives. | 77 |
| Tableau 3 : résumé des caractéristiques des différents centres investigateurs | 81 |
| Figure 10 : représentation schématique de notre hypothèse de travail pour le fonctionnement cognitif global | 85 |
| Tableau 4 : moyennes (écart-types) des caractéristiques sociodémographiques et cliniques pour le groupe de patients schizophrènes (SCZ) et du groupe de sujets témoin (TEM). | 87 |
| Tableau 5 : moyennes (écart-types) des scores aux évaluations cognitives des patients souffrant de schizophrénie (SCZ) et des sujets sains (TEM) par groupe d'âge. | 91 |
| Figure 11 : moyennes (erreurs-type) pour le MMSE | 93 |
| Figures 12 et 13 : moyennes (erreurs-type) pour le test de l'horloge et l'EM total. | 94 |
| Figure 14 : moyennes (erreurs-type) pour la BREF | 95 |

| | |
|---|-----|
| Tableau 6 : résultats de l'étude 1..... | 95 |
| Tableau 7 : comparaison des données cliniques des patients schizophrènes pour les trois catégories d'âge..... | 96 |
| Tableau 8 : corrélations entre les principales variables cognitives et cliniques pour les patients schizophrènes..... | 97 |
| Tableau 9 : répartitions (pourcentages) des scores à la BREF selon les normes de Dubois <i>et al.</i> chez les patients schizophrènes (SCZ) et les témoins (TEM) par groupe d'âge..... | 98 |
| Tableau 10 : scores au MMSE pour les 83 patients par décennies..... | 98 |
| Figure 15 : représentation schématique de notre hypothèse de travail pour le fonctionnement neuropsychologique | 110 |
| Tableau 11 : moyennes (écart-types) des caractéristiques sociodémographiques et cliniques pour le groupe de patients schizophrènes (SCZ) et du groupe de sujets témoin (TEM)..... | 112 |
| Tableau 12 : récapitulatif des tests neuropsychologiques employés..... | 120 |
| Tableau 13 : comparaisons de moyennes (écart-types) des scores aux évaluations cognitives des patients souffrant de schizophrénie (SCZ) et des sujets sains (TEM) par groupe d'âge..... | 122 |
| Figure 16 : moyennes (erreurs-type) pour le rappel différé des histoires..... | 126 |
| Figure 17 : moyennes (erreurs-type) pour le rappel différé de la figure de Rey..... | 127 |
| Figure 18 : moyennes (erreurs-type) pour le nombre de catégories identifiées au WCST.... | 128 |
| Figure 19 : moyennes (erreurs-type) pour les erreurs persévératives au WCST..... | 129 |
| Figures 20 et 21 : moyennes (erreurs-type) pour le Code et le TMT A..... | 132 |
| Tableau 14 : résultats de l'étude 2..... | 133 |
| Tableau 15 : reproduction schématique des résultats aux évaluations mnésiques..... | 134 |
| Tableau 16 : reproduction schématique des résultats aux évaluations exécutives..... | 135 |
| Tableau 17 : comparaison de l'effectif de patients de l'étude 2 aux 19 patients ayant réalisé l'étude 1 mais pas l'étude 2..... | 136 |
| Tableau 18 : comparaison des données cliniques des patients schizophrènes pour les trois catégories d'âge..... | 137 |
| Tableaux 19 et 20 : corrélations entre les variables estimant les fonctions mnésiques / exécutives et la plainte exprimée et les données cliniques des patients schizophrènes..... | 139 |

| | |
|--|-----|
| Tableau 21 : corrélations entre les variables estimant la vitesse de traitement psychomotrice, la plainte exprimée et les données cliniques des patients schizophrènes. | 140 |
| Tableau 22 : répartitions (pourcentages) des scores à la BREF selon les normes de Dubois <i>et al.</i> chez les patients schizophrènes (SCZ) et les témoins (TEM) par groupe d'âge..... | 141 |
| Tableau 23 : répartition des types de copie 1 et 4 chez les patients (SCZ) et témoins (TEM). | 142 |
| Tableau 24 : moyennes (écart-types) des caractéristiques sociodémographiques et cliniques pour le groupe de patients schizophrènes (SCZ) et du groupe de sujets témoin (TEM)..... | 159 |
| Figure 22 : diminutions de SG chez les patients schizophrènes : (A) carte statistique paramétrique ($p < 0,001$ ext. 1 cc) ; (B) régions où se situent les diminutions de densités de SG | 162 |
| Tableau 25 : localisation des déficits de SG chez les patients schizophrènes pour l'effet du groupe..... | 162 |
| Figure 23 : diminution de SG observée avec l'âge au niveau de l'hippocampe gauche (coordonnées : -20, 1-12, -26)..... | 163 |
| Figure 24 : diminutions de SG liées à l'âge : (A) carte statistique paramétrique ($p < 0,001$ ext. 1 cc) ; (B) régions où se situent les diminutions de densités de SG (hippocampe gauche, coordonnées : -20, -12, -26). | 164 |
| Tableau 26 : localisation des déficits de SG chez les patients schizophrènes pour l'effet de l'âge..... | 164 |
| Figure 25 : interaction âge x groupe au niveau de BA 19 à droite (coordonnées : 35, -81, 37). | 165 |
| Figure 26 : diminutions de SG liées à l'âge chez les patients schizophrènes : (A) carte statistique paramétrique ($p < 0,001$ ext. 1 cc) ; (B) régions où se situent les diminutions de densités de SG | 166 |
| Tableau 27 : localisation des déficits de SG chez les patients schizophrènes pour l'interaction. | 166 |
| Figure 27 : pourcentages d'études en VBM (N = 15) rapportant des déficits de volume significatifs dans des régions cérébrales spécifiques chez des patients schizophrènes, <i>d'après Honea et al. (2005)</i> | 168 |
| Figure 28 : résumé des résultats significatifs de réductions de densité de volumes au niveau du gyrus temporal supérieur, <i>d'après Honea et al. (2005)</i> | 170 |
| Figure 29 : changements de volume de SG cérébrale (mL/an) en fonction de l'âge, <i>d'après Van Haren et al. (2008)</i> | 172 |

RESUME

Très peu de publications ont porté sur le vieillissement dans cette pathologie chronique qu'est la schizophrénie. Pourtant, la durée et l'espérance de vie des patients s'allongent et l'âge altère des fonctions cognitives déjà perturbées chez les schizophrènes jeunes. Par ailleurs, l'insertion sociale et le cadre de vie sont des facteurs cruciaux chez des patients âgés qui se retrouvent souvent seuls suite à la perte de parents chez lesquels ils ont vécu une grande partie de leur vie. L'évolution des capacités cognitives dans la schizophrénie est encore un point de controverse marqué. De plus, nous n'avons trouvé aucune donnée portant sur des patients francophones.

Existe-t-il un vieillissement pathologique dans la schizophrénie ? Si oui, est-il quantitatif ? Auquel cas, nous devrions observer une aggravation disproportionnée du déficit cognitif initial chez les patients âgés. Est-il qualitatif ? Dans ce cas, le profil de performances des patients âgés devrait être qualitativement différent de celui des patients jeunes. Résulte-t-il d'une interaction entre le vieillissement et les anomalies cognitives de la schizophrénie ?

Ce travail tente de répondre à ces questions à travers deux études comportementales transversales et une étude en imagerie par résonance magnétique en voxel-based morphometry.

L'ensemble de nos résultats (a) tend à confirmer qu'un sous-groupe de patients évolue vers un état démentiel, (b) illustre que chez des patients en mesure de réaliser des évaluations plus poussées, les domaines cognitifs ne sont pas tous affectés de manière homogène et disproportionnée, (c) il semble y avoir des déficits en substance grise spécifiques au vieillissement des patients schizophrènes.

Considérés dans leur ensemble, ces résultats nous permettent de suggérer qu'il y a bien une interaction entre le vieillissement et la schizophrénie.

Mots clés : schizophrénie ; vieillissement ; déclin cognitif ; neuropsychologie ; voxel-based morphometry.

ABSTRACT

Very few studies have been conducted in late-life schizophrenia though this pathology is known as a lifelong condition. Yet, life expectancy and duration are longer and aging affects cognitive functions that are already altered in young schizophrenics. Moreover, social integration and functional outcome are critical in these middle-aged and elderly patients who often end up alone after their parents death, whom they've spent their life with. How cognitive impairments evolve across the entire lifespan is still under debate. Additionally no studies have been reported on French-speaking patients.

Is schizophrenia associated with a pathological aging? If so, is it quantitative? In such a way we should observe a disproportionate cognitive decline in late-life patients. Is it qualitative? Then, neuropsychological profiles should be different in older patients than that observed in younger ones. Lasty, is there an interaction between aging and schizophrenia?

The present work address these questions through two cross-sectional studies of cognition and a study of magnetic resonance imaging using voxel-based morphometry.

Our results suggest that (a) some patients develop a dementia-like state, (b) those who are able to perform more complex assessments are not impaired in all domains, (c) there are specific grey matter losses associated with aging in schizophrenia.

Taken together these data allows us to propose that there is an interaction between aging and schizophrenia.

Key words : schizophrenia; aging; cognitive decline; neuropsychology; voxel-based morphometry.