

Aspects neuro-cognitifs de la schizophrénie

Mohammed TALEB

Société Franco-Algérienne de Psychiatrie

Hôpital de Vernon, France

Introduction

Décrite par Bleuler en 1911, la schizophrénie est le terme employé pour décrire une maladie mentale qui touche environ 1% de la population et qui se manifeste par un éventail de troubles, y compris des modifications dans la perception, de la pensée, la réduction de la volonté et le ralentissement psychomoteur (1). C'est une des pathologies psychiatriques parmi les plus handicapantes. Elle se caractérise par un polymorphisme des tableaux symptomatiques. Le diagnostic clinique repose sur un ensemble de signes cliniques regroupés en symptômes positifs (délire, hallucinations, ...), symptômes négatifs (alogie, apragmatisme, retrait social, ...) et symptômes de désorganisation du comportement, du langage, de la pensée, ... Il existe une diversité de l'expression clinique et des modalités évolutives.

On a proposé un certain nombre de modèles pour expliquer les mécanismes de développement de la schizophrénie et notamment ceux en rapport avec l'origine et l'évolution des modifications morphologiques cérébrales observées; processus qui ne sont pas toujours bien compris. De multiples hypothèses étiopathogéniques ont été élaborées avec actuellement une tendance à concevoir le problème selon un modèle intégratif autour des interactions entre les facteurs environnementaux et les facteurs génétiques.

Les facteurs environnementaux peuvent être multiples, précoces ou plus tardifs, psychosociaux ou biologiques. L'hypothèse neurodéveloppementale reste à l'heure actuelle la plus argumentée. Elle suggère que la schizophrénie serait un trouble résultant de modifications progressives cérébrales qui se produisent durant le développement prénatal et provoqués par des affections prénatales ou périnatales. Le développement des réseaux neuronaux est génétiquement programmé. Les informations externes influencent l'évolution des réseaux neuronaux et donc les caractéristiques structurelles de l'organisation cérébrale. Les complications dans la grossesse peuvent changer l'organisation des connexions axonales en affectant la prolifération de cellules, la migration et l'apoptose neuronales, processus nécessaires au développement du système nerveux central.

Ces modifications morphologiques et structurelles ont pour traduction un certain nombre de manifestations cliniques. L'évaluation neurologique montre que de nombreux patients schizophrènes ont des mouvements anormaux, des anomalies du tonus et des réflexes, une démarche anormale, des tics, une apraxie constructive et idéatoire, des signes oculaires anormaux et des troubles du langage.

Dès 1976, il a été signalé que les ventricules cérébraux ou les sillons corticaux sont élargis chez beaucoup de patients schizophrènes même durant les phases précoces de la maladie (2). Vers la fin des années 80, Weinberger, aussi bien que Murray et Lewis, ont suggéré que la prédisposition à la schizophrénie dépendait fortement des défauts dans le développement précoce de cerveau (3). Pantellis *et col.* ont à leur tour fourni des arguments appuyant l'hypothèse neurodéveloppementale (4). Les études d'imagerie morphologique (IRM) ont montré des anomalies chez l'ensemble des patients schizophrènes (Davatzikos, 2005) avec une réduction de la substance grise au niveau de l'hippocampe, du cortex cingulaire, du gyrus orbito-frontal, une réduction de volume plus spécifique au niveau de l'hippocampe droit, du cortex cingulaire et orbito-frontal et une augmentation des volumes ventriculaires. L'IRM fonctionnelle couplée à différentes tâches cognitives a permis de mettre en évidence l'existence d'anomalies au niveau de trois circuits neuronaux principaux (Honey, 2005) : les

circuits temporo-limbique et fronto-orbital impliqués dans la régulation émotionnelle, le circuit fronto-temporal impliqué dans la mémoire à long terme et le circuit cingulo-préfrontal impliqué dans le contrôle de l'action (aires motrices supplémentaires).

Clinique

Le déroulement caractéristique de la maladie comprend une phase pré-morbide qui peut évoluer de la naissance aux premiers signes précurseurs comprenant habituellement de légères perturbations dans l'acquisition de la motricité et du langage et une difficulté à s'adapter au milieu social pendant l'enfance, une phase prodromique avec les premiers signes précurseurs ou prémonitoires jusqu'à l'apparition du premier épisode, une phase symptomatique avérée ou premier épisode avec des signes psychotiques francs et enfin une phase de rémission, plus ou moins complète, caractérisée par la persistance de symptômes résiduels, émaillée d'épisodes d'exacerbation des troubles, chevauchant avec une période comportant une certaine invalidité résiduelle. La difficulté provient du manque de netteté de la caractérisation du premier épisode psychotique, d'où une hésitation à porter le diagnostic et un retard à la mise en place du traitement.

L'impact des thérapeutiques médicamenteuses sur l'autonomie sociale et les capacités de relations interpersonnelles reste limité. On assiste à la constitution progressive d'un handicap psychique, avec ses conséquences en termes de réinsertion socioprofessionnelle (5). Le retentissement social est important avec une absence d'emploi chez la plupart des patients. La majorité d'entre eux a recours aux aides sociales. De nombreux patients ne peuvent vivre indépendamment avec un coût familial et un coût pour les structures d'accueil. Sur le plan individuel, Les antipsychotiques ont permis de contrôler les manifestations psychotiques, mais le devenir des patients schizophrènes restent sombre. 10 à 20% ont un emploi et 30% de ceux-ci seulement travaillent un nombre d'heures significatif. La durée de l'emploi reste faible avec une incapacité à vivre d'une manière indépendante, une faible estime de soi et une mauvaise qualité de vie.

Place des troubles cognitifs

Les fonctions cognitives recouvrent les capacités à traiter l'information, à acquérir les connaissances et à les utiliser comme la perception, l'attention, les fonctions motrices, la mémoire, les capacités d'abstraction et de planification, le langage, ...

Spécifiquement, les individus atteints de schizophrénie ont des troubles de la pensée, des problèmes de mémoire, de la pensée critique et de la résolution des problèmes. Ils ne peuvent pas traiter rapidement l'information et ont un dysfonctionnement dans la capacité d'initier la parole. L'existence d'une détérioration cognitive avait été mise en évidence par Krapelin dès 1919 et pourtant les troubles cognitifs ont été longtemps négligés au profit des symptômes positifs/négatifs. Ils occupent actuellement une place centrale. Ils précèdent l'éclosion du trouble, en accompagnent l'évolution, et persistent malgré l'amélioration des autres symptômes. Les troubles cognitifs sont considérés comme l'interface entre les bases biologiques du comportement, la symptomatologie clinique et les altérations morphologiques et fonctionnelles du cerveau.

Les difficultés cognitives ne sont pas la simple conséquence des traitements prescrits. Ils ont été décrits avant l'ère des psychotropes. Ils existent dès le premier épisode et ont été retrouvés chez des patients sans traitement. Les effets des traitements sont variables selon les fonctions explorées et les médicaments prescrits. La vitesse d'exécution motrice peut être ralentie par les neuroleptiques et les anti-cholinergiques altèrent les capacités de mémoire à

long-terme, mais les psychotropes sont bien loin d'expliquer l'ensemble des troubles cognitifs.

Les déficits cognitifs ne sont pas non plus la simple conséquence des hospitalisations répétées ou de longue durée, du manque de motivation des patients, des autres symptômes de la maladie. La sévérité des signes positifs n'est pas corrélée à l'importance des troubles cognitifs. Les troubles cognitifs persistent même lorsque les signes positifs sont bien contrôlés.

De nombreux troubles cognitifs ont été mis en évidence mais on relève la prédominance des troubles de la mémoire, des fonctions exécutives, de la vigilance (processus attentionnels), de la vitesse motrice et des habilités motrices, de la fluence verbale, et de la théorie de l'esprit (Marczewski & van der Linden, 1999 ; Levaux, Potin, Sepehry, Sablier, Mendrek & Stip, 2001).

Ces troubles cognitifs sont fréquents et sévères chez les patients schizophrènes. Depuis une vingtaine d'années, un nombre croissant d'études ont été publiés et montrent que 85% des schizophrènes présentent des troubles cognitifs qui sont présents dès le début de la maladie (Gallhofer, 1996). Dans une méta-analyse portant sur 204 études (Heinrichs & Zakzanis, 1998), 61 à 78% des patients présentaient des performances significativement diminuées à la plupart des tests cognitifs/sujets contrôles et 75% des patients avaient des scores de QI (WAIS-R) inférieurs à la médiane des sujets contrôles. Un certain nombre de patient conservent des performances « normales ». Certaines fonctions apparaissent plus perturbées que d'autres. Les performances les plus déficitaires concernent la mémoire épisodique (Saykin et al. 1994; Mc Kay & Law, 2000).

Les études de cohortes d'enfants (Cannon et coll., 2002 en Nouvelle-Zélande) et de cohortes de conscrits (Davidson et coll., 1999 en Israël) ont montré que ceux qui allaient devenir schizophrènes avaient en termes de groupe, un QI plus faible. Ces résultats différencient les sujets ultérieurement schizophrènes des bipolaires. La phase prodromique est en effet caractérisée par des déficits cognitifs avant même la phase psychotique. Dans les études de jumeaux homozygotes, il a été montré que les jumeaux atteints ont des performances cognitives inférieures à celles des jumeaux sains (Goldberg et coll., 1990). Le rôle de ces déficits cognitifs sur le pronostic fonctionnel à long terme de la maladie apparaît de plus en plus important et ils constituent une caractéristique fondamentale de la schizophrénie (O'Carroll, 2000; Heinrichs, 2005). Certains ont même parlé de la schizophrénie comme d'une « pathologie de la cognition ».

Dans une étude rétrospective, Häfner et coll. ont montré que les difficultés cognitives et les troubles de la concentration étaient parmi les premiers signes subjectifs perçus par des sujets qui avaient développé ultérieurement une schizophrénie. Dans l'étude de New-York « High-risk project » (Ehrlenmeyer-Kimling et coll., 2000), les déficits attentionnels, de mémoire à court terme et les habilités motrices permettaient d'identifier respectivement 58%, 75% et 83% des enfants de patients schizophrènes qui allaient plus tard développer un trouble du spectre schizophréniques.

L'impact des symptômes et des altérations neurocognitives sur le fonctionnement social a fait l'objet d'un certain nombre de travaux. A partir de l'importante base de données de CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), essai clinique randomisé sur 18 mois, une étude a tenté d'évaluer l'impact des symptômes (positifs et négatifs) et des altérations neurocognitives sur le fonctionnement social des patients schizophrènes (n=1 386). Cinq domaines de cognition ont été évalués : vitesse de traitement de l'information, mémoire verbale, attention, raisonnement, et mémoire de travail. Il a été démontré une corrélation positive entre la cognition et le fonctionnement global (6).

Wolf *et al.* ont considéré que le déficit de la mémoire de travail était l'élément central de l'affaiblissement cognitif dans la schizophrénie. L'IRMf a été employé pour associer les

déficits de la mémoire aux problèmes du cortex préfrontal (7). En plus du cortex préfrontal, d'autres investigateurs ont conclu que les aires temporales supérieures et le striatum sont également très impliqués dans le dysfonctionnement de la mémoire de travail. Les patients schizophrènes auraient selon Barch un dysfonctionnement bilatéral dans l'activation fronto-dorsal et pariétale durant l'utilisation de la mémoire de travail verbale et non-verbale (8).

Certains auteurs ont mis en doute l'existence de déficits cognitifs spécifiques et évoquent la présence d'un facteur général contribuant au déclin cognitif dans de multiples domaines (Dickinson, Lannone, Wilk & Gold, 2004), mais de nombreuses inconnues demeurent quant à la contribution de ces facteurs généraux (vitesse de traitement, ressources de la mémoire de travail) ou de processus spécifiques.

Un classement des troubles cognitifs dans la schizophrénie a été proposé. Trois types de troubles ont ainsi été décrits (Wykes et Van der Gaag, 2001) : les déficits « trait », présents avant le déclenchement de la maladie, relativement légers et qui ne s'aggravent pas, les déficits transitoires, fortement associés aux symptômes et qui disparaissent ou diminuent avec la rémission et enfin les déficits acquis, légers avant le premier épisode, qui s'aggravent dans les mois qui précèdent et durant le premier épisode. Ils restent stables ensuite (ex; mémoire épisodique).

Conclusion

L'importance clinique des troubles cognitifs est reconnue et certains commencent à considérer les troubles cognitifs comme étant des troubles fondamentaux de la maladie. L'exploration des ces troubles a d'autres intérêts potentiels et notamment de permettre une nouvelle lecture des autres symptômes de la schizophrénie (hypothèses cognitives des autres symptômes) et aider à l'élucidation des déterminants génétiques de ce trouble. Les progrès observés lors des programmes de remédiation cognitive confirment la nécessité d'entreprendre l'exploration et l'évaluation des fonctions cognitives dès les premières phases de la maladie.

Bibliographie

1. Pantelis C, Yucel M, Wood SJ, Mc Gorry PD, Velakoulis D: Early and late neurodevelopmental disturbances in schizophrenia and their functional consequences. *Aust N Z J Psychiatry* 2003, 37:399-406.
2. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L: Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976, 2:924-926.
3. Murray RM, Lewis SW: Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *BMJ (Clin Res Ed)* 1987, 295:681-682.
4. Pantelis C, Maruff P: The cognitive neuropsychiatric approach to investigating the neurobiology of schizophrenia and other disorders. *J Psychosom Res* 2002, 53:655-664
5. Bell M, Bryson G, Greig T, et al. Neurocognitive enhancement therapy with work therapy : effects on neuropsychological test performance. *Arch Gen Psychiatry* 2001
6. Somaia M. et al, Relationship of Cognition and Psychopathology to Functionnal Impairment in Schizophrenia, *AJP*, May, 2008
7. Wolf RC, Vasic N, Walter H: The concept of working memory in schizophrenia: current evidence and future perspectives. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2006, 74:449-468.
8. Barch DM, Csernansky JG: Abnormal parietal cortex activation during working memory in schizophrenia: verbal phonological coding disturbances versus domain-general executive dysfunction. *Am J Psychiatry* 2007, 164:1090-1098.