



HAL
open science

**À propos de la modélisation cognitive de la
schizophrénie. “ De Frith à nos jours, actualisations ou
nouveaux paradigmes ? ”. Une revue de littérature
systématique.**

Thomas Franck

► **To cite this version:**

Thomas Franck. À propos de la modélisation cognitive de la schizophrénie. “ De Frith à nos jours, actualisations ou nouveaux paradigmes ? ”. Une revue de littérature systématique.. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01825581

HAL Id: dumas-01825581

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01825581v1>

Submitted on 28 Jun 2018

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Année : 2018

Thèse présentée par :

Monsieur FRANCK Thomas
Né le 05/10/1988 à Boulogne-Billancourt

Thèse soutenue publiquement le 25/05/2018

Titre de la thèse :

A propos de la modélisation cognitive de la schizophrénie :
« De Frith à nos jours, actualisations ou nouveaux paradigmes ? »
Une revue de littérature systématique.

Président M. le Professeur WALTER Michel

Membres du jury M. le Professeur TIMSIT Serge

M. le Docteur LODDÉ Brice

M. le Docteur ANTONETTI Jean-François

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE
FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTE DE BREST

Doyens honoraires

Professeur **FLOCH** Hervé
Professeur **LE MENN** Gabriel (†)
Professeur **SENECAIL** Bernard
Professeur **BOLES** Jean-Michel
Professeur **BIZAIS** Yves (†)
Professeur **DE BRAEKELEER** Marc (†)

Doyen

Professeur **BERTHOU** Christian

Professeurs émérites

CENAC Arnaud	Médecine interne
COLLET Michel	Gynécologie obstétrique
LEHN Pierre	Biologie cellulaire
YOUINOU Pierre	Immunologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers en surnombre

LEFEVRE Christian	Anatomie
MOTTIER Dominique	Thérapeutique
RICHE Christian	Pharmacologie fondamentale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de Classe Exceptionnelle

BOLES Jean-Michel	Réanimation
COCHENER-LAMARD Béatrice	Ophthalmologie
DEWITTE Jean-Dominique	Médecine et santé au travail
FEREC Claude	Génétique
GILARD Martine	Cardiologie
JOUQUAN Jean	Médecine interne
OZIER Yves	Anesthésiologie-réanimation
ROBASZKIEWICZ Michel	Gastroentérologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1^{ère} Classe

BAIL Jean-Pierre	Chirurgie digestive
BERTHOU Christian	Hématologie
BLONDEL Marc	Biologie cellulaire
BOTBOL Michel	Pédopsychiatrie
BRESSOLLETTE Luc	Médecine vasculaire
CARRE Jean-Luc	Biochimie et biologie moléculaire
DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc	Pédiatrie
DELARUE Jacques	Nutrition

DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	Rhumatologie
DUBRANA Frédéric	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FENOLL Bertrand	Chirurgie infantile
FOURNIER Georges	Urologie
GENTRIC Armelle	Gériatrie et biologie du vieillissement
GOUNY Pierre	Chirurgie vasculaire
HU Weiguo	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
KERLAN Véronique	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
LACUT Karine	Thérapeutique
LE MEUR Yannick	Néphrologie
LE NEN Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LEROYER Christophe	Pneumologie
LOZAC'H Patrick	Chirurgie digestive
MANSOURATI Jacques	Cardiologie
MARIANOWSKI Rémi	Oto-rhino-laryngologie
MERVIEL Philippe	Gynécologie obstétrique
MISERY Laurent	Dermato-vénérologie
NEVEZ Gilles	Parasitologie et mycologie
NONENT Michel	Radiologie et imagerie médicale
PAYAN Christopher	Bactériologie-virologie
REMY-NERIS Olivier	Médecine physique et réadaptation
SALAUN Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
SARAUX Alain	Rhumatologie
SIZUN Jacques	Pédiatrie
STINDEL Éric	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
TIMSIT Serge	Neurologie
VALERI Antoine	Urologie
WALTER Michel	Psychiatrie d'adultes

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2^{ème} Classe

ANSART Séverine	Maladies infectieuses
AUBRON Cécile	Réanimation
BEN SALEM Douraied	Radiologie et imagerie médicale
BERNARD-MARCORELLES Pascale	Anatomie et cytologie pathologiques
BEZON Eric	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BROCHARD Sylvain	Médecine physique et réadaptation
COUTURAUD Francis	Pneumologie
DAM HIEU Phong	Neurochirurgie
DELLUC Aurélien	Médecine interne
GIROUX-METGES Marie-Agnès	Physiologie
HERY-ARNAUD Geneviève	Bactériologie-virologie
HUET Olivier	Anesthésiologie-réanimation
LE MARECHAL Cédric	Génétique
LE ROUX Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
L'HER Erwan	Réanimation
LIPPERT Éric	Hématologie
MONTIER Tristan	Biologie cellulaire
NOUSBAUM Jean-Baptiste	Gastroentérologie
PRADIER Olivier	Cancérologie

RENAUDINEAU Yves Immunologie
SEIZEUR Romuald Anatomie

Professeurs des Universités de Médecine Générale

LE RESTE Jean-Yves
LE FLOC'H Bernard

Professeur Associé des Universités de Médecine Générale (à mi-temps)

BARRAINE Pierre

Professeur des Universités contrat LRU

BORDRON Anne Biologie cellulaire

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers Hors Classe

JAMIN Christophe Immunologie
MOREL Frédéric Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PERSON Hervé Anatomie

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1^{ère} Classe

ABGRAL Ronan Biophysique et médecine nucléaire
CORNEC Divi Rhumatologie
DE VRIES Philine Chirurgie infantile
DOUET-GUILBERT Nathalie Génétique
HILLION Sophie Immunologie
LE BERRE Rozenn Maladies infectieuses
LE GAC Gérald Génétique
LE GAL Solène Parasitologie et mycologie
LODDE Brice Médecine et santé au travail
MIALON Philippe Physiologie
PLEE-GAUTIER Emmanuelle Biochimie et biologie moléculaire
QUERELLOU Solène Biophysique et médecine nucléaire
TALAGAS Matthieu Histologie, embryologie et cytogénétique
VALLET Sophie Bactériologie-virologie

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2^{ème} Classe

BRENAUT Emilie Dermato-vénérologie
CORNEC-LE GALL Emilie Néphrologie
LE VEN Florent Cardiologie
MAGRO Elsa Neurochirurgie
PERRIN Aurore Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SALIOU Philippe Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SCHICK Ulrike Cancérologie
UGUEN Arnaud Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences de Médecine Générale

NABBE Patrice

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale (à mi-temps)

BARAIS Marie

CHIRON Benoît

DERRIENNIC Jérémy

Maîtres de Conférences des Universités de Classe Normale

BERNARD Delphine

Biochimie et biologie moléculaire

DERBEZ Benjamin

Sociologie démographique

KARCHER Brigitte

Psychologie clinique

LANCIEN Frédéric

Physiologie

LE CORRE Rozenn

Biologie cellulaire

MIGNEN Olivier

Physiologie

MORIN Vincent

Electronique et informatique

Maître de Conférences Associé des Universités (à temps complet)

MERCADIE Lolita

Rhumatologie

Maître de Conférences des Universités contrat LRU

DANY Antoine

Epidémiologie et santé publique

GILLES Marlène

Génie informatique, automatique et traitement du signal

Professeurs certifiés / agrégés du second degré

MONOT Alain

Français

RIOU Morgan

Anglais

Professeurs agrégés du Val-de-Grâce (Ministère des Armées)

NGUYEN BA Vinh

Anesthésie-réanimation

ROUSSET Jean

Radiologie et imagerie médicale

Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier Monsieur le Professeur WALTER, président du jury, pour son enseignement tout au long de l'internat, ainsi que pour sa bienveillance, son accompagnement et sa disponibilité concernant ce travail de thèse.

Je tiens ensuite à remercier Monsieur le Professeur TIMSIT d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse. J'espère que ce sujet saura vous intéresser, notamment par le lien entre la psychiatrie et la neurologie qui y apparaît. Votre participation souligne ce lien étroit qui existe entre psychiatrie et neurologie et qui semble devoir perdurer et se resserrer.

De même je tiens à remercier Monsieur le Docteur LODDÉ qui a lui aussi accepté d'être membre de mon jury. J'espère que ce sujet saura vous intéresser étant données les possibilités de prévention qui s'ouvrent concernant le spectre schizophrénique, de même que la possible réhabilitation des patients au travail, notamment à travers l'adaptation de leurs postes grâce à la médecine du travail.

Je tiens aussi à remercier Monsieur le Docteur ANTONETTI, mon directeur de thèse, pour son accompagnement bienveillant et amical depuis mon premier semestre d'internat. Il a su en tant que directeur de thèse me motiver à étudier ce sujet de manière approfondie et m'a permis d'aller au bout de ce travail. Son soutien et sa disponibilité m'ont été précieux. J'ai beaucoup appris grâce à lui et je souhaite que cela puisse continuer.

Je tiens évidemment à remercier ma femme Chloé pour son accompagnement au quotidien depuis de nombreuses années, tout au long des études médicales, et pour son aide précieuse tout au long de ce travail de thèse. Elle a su être confiante, patiente et encourageante. Son travail de relecture a été précieux. Elle a su s'occuper de notre fille Éloïse dans les moments importants pour me permettre d'aller au bout de ce travail de thèse. Sa présence à mes côtés, ainsi que celle de notre fille, donne du sens à ma vie. Je saurai, je l'espère, lui rendre la pareille.

Je tiens à remercier mes co-internes et tout particulièrement, Thibaut, Raphaëlle, Yuri et leurs conjoints pour leur accompagnement confraternel et bienveillant, dans les beaux moments et les autres plus difficiles, depuis les débuts de l'internat. Leur amitié et leur confiance me sont précieuses et je souhaite qu'elles perdurent longtemps. Une mention spéciale pour Jordaël qui m'a accueilli durant les premiers mois de ce travail de thèse.

Je tiens aussi à remercier mes différents maîtres de stage qui m'ont permis d'être le médecin que je suis aujourd'hui grâce à leurs enseignements et à l'expérience que j'ai pu acquérir à leurs côtés. J'aimerais ici faire une mention spéciale pour le Dr Christophe BOUCHÉ qui a été mon premier maître de stage de l'internat et qui m'a beaucoup apporté alors et depuis.

À ma famille je voudrais dire merci pour avoir su m'encourager et m'assister tout au long de ces années d'études et durant ces derniers mois. Votre confiance et votre bienveillance me sont précieuses. Votre présence dans les bons et les mauvais moments est irremplaçable. J'espère réussir à être suffisamment présent pour vous dans les années à venir.

Un dernier mot pour mes amis. Je ne vous citerai pas un par un mais vous saurez vous reconnaître. Chacun de vous a quelque chose d'unique et de précieux qui fait que notre relation est importante, je souhaite qu'elle se poursuive et s'enrichisse au fil des années et des épreuves. Votre soutien indéfectible et votre présence me donne envie d'avancer et de vivre avec vous les années à venir afin de rendre ce monde plus beau.

Table des matières :

Remerciements	5
Sommaire des figures et des tableaux :	8
Glossaire :	9
Liste des abréviations :	11
Résumé :	12
Introduction :	13
La schizophrénie : un bref rappel historique et épidémiologique :	13
L'apport des modèles cognitifs :	14
I) Méthodes :	15
II) Résultats :	18
A) Résultats des recherches :	18
1) Le nombre d'articles sélectionnés :	18
2) Diagramme de flux selon PRISMA 2009 :	19
B) Définition des termes « Phénotype » et « Endophénotype » concernant la schizophrénie : ...	19
1) Phénotype et génotype :	19
2) Endophénotype :	20
C) Définition des phénotypes et endophénotypes schizophréniques :	21
1) Phénotypes :	21
2) Endophénotypes :	24
3) Une maladie évolutive, un spectre :	37
4) Conclusions concernant les phénotypes et endophénotypes schizophréniques :	42
D) Les modèles cognitifs intégratifs de la schizophrénie de FRITH à nos jours :	44
1) Le modèle de FRITH, des troubles de l'action volontaire au self-monitoring et à la théorie de l'esprit en passant par les métareprésentations :	44
2) L'hypothèse de la déconnexion :	48
3) Le codage prédictif ou « predictive coding » non Bayésien :	48
4) La dysmétrie cognitive :	52
5) Les troubles de la conscience autoéotique :	53
6) De la théorie de l'esprit aux anomalies d'intégration du contexte :	54
7) La saillance aberrante des stimuli :	55
8) Codage prédictif ou « Predictive coding » Bayésien :	57
9) Le concept d'action orientée vers un but :	58
10) Les actualisations du modèle de FRITH :	60
11) Les évolutions de l'hypothèse de la déconnexion :	69
12) Des émules de ces théories dans un champ théorique précis :	70

13)	Perturbations de l'accès à la conscience dans la schizophrénie :	71
14)	Tableau (n°2) comparant les différents modèles en lien avec les phénotypes et les endophénotypes schizophréniques sus-décrits :	72
III)	Discussion :	74
A)	A propos des phénotypes et endophénotypes dans le cadre de la modélisation cognitive : ...	74
B)	L'évolution des modèles cognitifs intégratifs de la schizophrénie :	75
C)	Les limites de cette analyse :	78
D)	Des modèles qui s'intègrent les uns aux autres :	79
E)	Ce que nous retenons et proposons comme explications cognitives concernant la schizophrénie :	80
	Conclusion :	84
	Bibliographie :	87
	Annexes :	100
	Serment d'Hippocrate :	113
	Autorisation d'imprimer :	114

Sommaire des figures et des tableaux :

Figure 1 :.....	21
Figure 2 :.....	27
Figure 3 :.....	32
Figure 4 :.....	32
Figure 5 :.....	34
Figure 6 :.....	39
Figure 7 :.....	40
Figure 8 :.....	40
Figure 9 :.....	48
Tableau 1 :.....	51
Figure 10 :.....	54
Figure 11 :.....	55
Figure 12 :.....	57
Figure 13 :.....	59
Figure 14 :.....	60
Figure 15 :.....	61
Figure 16 :.....	64
Figure 17 :.....	65
Figure 18 :.....	73
Figure 19 :.....	76
Figure 20 :.....	78
Tableau 2 :.....	83
Figure 21 :.....	90

Glossaire :

Agentivité : Capacité à se percevoir comme un être capable d'action sur le monde environnant.

Atténuation sensorielle : Capacité physiologique permettant d'atténuer les sensations provenant de stimuli attendus par l'organisme (d'origine interne ou externe). Capacité importante en lien avec le self-monitoring, l'agentivité, l'attribution et la saillance aberrante des stimuli.

Attribution : Capacité à définir une source d'origine (une cause) à un stimulus. Aussi appelée monitoring de la source.

Bottom-up : Dans les paradigmes du codage prédictif et du système Bayésien, processus montant des aires perceptives/sensorielles aux aires cognitives de plus haut niveau.

Bas niveau cognitif : Processus cognitifs élémentaires tels que la motricité, la perception ou les émotions.

Modèle Bayésien : Modèle prédictif concernant la probabilité de survenue d'un événement selon la présence ou non d'un autre événement. Modèle s'appuyant sur les statistiques et le théorème de Thomas BAYES qui dit que : $p(A \& B) = p(A|B) p(B) = p(B|A) p(A)$. Ce raisonnement s'appuie sur des probabilités p qui sont interprétées comme des mesures du degré de connaissance subjective (plausibilités).

Codage prédictif : Modèle selon lequel le cerveau fonctionne comme un système actif capable de générer des prédictions et d'en vérifier la validité. Selon ce modèle le cerveau fait des inférences tentant d'anticiper les entrées sensorielles (en top-down) et génère un signal de surprise appelé « erreur de prédiction » lorsque ces prédictions sont violées par des entrées sensorielles inattendues (bottom-up).

Cognition : Processus mentaux de traitement de l'information.

Copies d'efférence : Notion due à HELMHOLTZ. Lorsqu'une commande motrice (efférence) est produite, une copie de cette commande est également créée. Cette copie d'efférence est utilisée pour prédire les effets sensoriels de la commande motrice (décharge corollaire) et ainsi distinguer les réafférences sensorielles d'afférences sensorielles générées par des événements externes.

Décharge corollaire : La décharge corollaire désigne l'ensemble des conséquences internes des commandes motrices affectant les sensations.

Erreur de prédiction : Dans le paradigme du codage prédictif et le modèle Bayésien, signal émis par le plus bas niveau lorsque les entrées sensorielles ne correspondent pas aux prédictions (inférences) faites par les plus hauts niveaux.

Fonctions exécutives : Fonctions cognitives de haut niveau opérant dans des situations nouvelles, complexes et/ou conflictuelles.

Haut niveau cognitif : Processus cognitifs complexes tels que le raisonnement, la mémoire, la prise de décision et les fonctions exécutives.

Inférence : Mouvement de pensée pouvant être déductif, inductif ou abductif. Elle permet de passer d'une proposition de base considérée comme vraie à une autre par un système de règles qui rend la seconde également considérée comme vraie. Elle peut être Bayésienne ou non.

Marqueur état : Concernant la schizophrénie, marqueur présent seulement lors des phases de décompensation psychotique aiguë.

Marqueur trait : Concernant la schizophrénie, marqueur présent même en dehors des phases de décompensation psychotique aiguë.

Métacognition : pensée à propos d'une ou plusieurs pensée(s).

Métareprésentation : Représentation à propos d'une ou plusieurs représentations.

Modélisation cognitive : représentation simplifiée visant à modéliser les processus psychologiques, physiologiques ou pathologiques en s'appuyant sur les différents processus cognitifs (de haut niveau et/ou de bas niveau)

Saillance : néologisme construit à partir des formes "saillir, saillant", fait de dépasser le plan d'alignement, d'apparaître nettement par contraste.

Saillance aberrante des stimuli : Stimuli apparaissant à la conscience de manière inhabituelle, excessive.

Self-monitoring : Capacité permettant de savoir et de prévoir ce qui se passe en soi. Le self-monitoring consiste au fait de former des prédictions à propos des conséquences sensorielles attendues en lien avec ses actions. Il s'appuie sur les principes de décharges corollaires et de copies d'efférence et est fondamental à la notion d'agentivité.

Théorie de l'esprit : Capacité permettant de se mettre à la place d'une autre personne pour expliquer, anticiper ou prédire son comportement sur la base des états mentaux qu'on lui prête. Composante cognitive de l'empathie.

Top-down : Dans les paradigmes du codage prédictif et du modèle Bayésien, processus descendant des aires de haut niveau cognitif vers les aires perceptives/sensorielles.

Liste des abréviations :

ACT : Acceptance and Commitment Therapy, thérapie d'acceptation et d'engagement

CCTCC : Cortico-Cerebellar-Thalamic-Cortical Circuit

CIM : Classification Internationale des Maladies

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

EEG : ElectroEncéphaloGramme

EMG : ElectroMyoGramme

EMR : Etats Mentaux à Risque

GNW : Global Neural Network, espace de travail neuronal global (système d'accès à la conscience)

JTC : Jump To Conclusion, biais cognitif de saut à la conclusion

LI : Latent inhibition, inhibition latente

MATRICES : Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia, société de recherche, de mesure et de traitement ayant pour but d'améliorer la cognition dans la schizophrénie

MMN : MisMatch Negativity, Potentiel évoqué auditif de négativité de discordance

N400 : Potentiel évoqué visuel N400

NIMH : National Institute of Mental Health, institut national de santé mental des Etats-Unis

NSS : Neurological Soft Signs, signes neurologiques doux

P300 : Potentiel évoqué auditif P300

P50 : Potentiel évoqué auditif P50

PPI : PrePulse Inhibition, inhibition du réflexe de sursaut

RDoC : Research Domain Criteria, initiative du NIMH explorant des dimensions de fonctionnement de l'être humain et de la pathologie mentale sans référence au DSM.

SPEM : Smooth Pursuit Eye Movements, mouvements de poursuite oculaire régulière.

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementales

WCST : Wisconsin Card Sorting Test

Résumé :

Cette thèse s'intéresse à la modélisation cognitive de la schizophrénie et particulièrement à sa capacité intégrative, c'est-à-dire sa capacité à expliquer et prendre en compte l'ensemble des phénotypes et endophénotypes schizophréniques par des hypothèses concernant des déficits cognitifs précis. Cela pose en soi la question de la pertinence du diagnostic actuel de schizophrénie. Le modèle de référence initial choisi est celui de Christopher-D FRITH de 1992. La question était de savoir si depuis cette théorisation la modélisation cognitive de la schizophrénie avait évolué et si ces évolutions étaient des actualisations ou si de nouveaux paradigmes étaient apparus.

Nous avons pour cela effectué une revue de littérature systématique des articles concernant le sujet, commençant par le livre de Christopher-D FRITH de 1992.

Nous nous appliquons d'abord à définir les notions de phénotype et endophénotype concernant la schizophrénie. Puis nous tentons de définir précisément, d'après l'état de la science, les phénotypes et endophénotypes schizophréniques. Nous évoquons la notion de spectre et d'évolutivité de la maladie, avec notamment les EMR, les personnalités schizotypiques et les apparentés sains. Nous arrivons au fait que ces endophénotypes sont des marqueurs et des facteurs de risque de la schizophrénie telle que définie par le DSM5 et qu'ils sont retrouvés sur l'ensemble du spectre. Cela donne une pertinence au concept de schizophrénie et de spectre schizophrénique.

Par la suite nous nous intéressons aux différents modèles cognitifs intégratifs de la schizophrénie en commençant par celui de Christopher-D FRITH de 1992 concernant les métareprésentations, le self-monitoring et la théorie de l'esprit. Puis nous avons sélectionnés et évalués les modèles cognitifs se voulant intégratifs, de FRITH à nos jours, qui nous semblaient pertinents. Nous avons ainsi étudié : le modèle de la déconnexion de FRISTON, le codage prédictif non Bayésien de HEMSLEY et KRISHNAN, la dysmétrie cognitive d'ANDREASEN, les troubles de la conscience auto-néotique de DANION, les hypothèses d'anomalies d'intégration du contexte de HARDY-BAYLE, SARFATI, BARCH et al., la saillance aberrante des stimuli de KAPUR, le codage prédictif Bayésien notamment avec FLETCHER et ADAMS, le concept d'action orientée vers un but, les diverses actualisations du modèle de FRITH et les perturbations d'accès à la conscience de DEHAENE et al.. Nous avons tenté de les comparer par leur caractère intégratif en synthétisant dans un tableau le fait que les modèles expliquent ou prennent en compte ou non les différents caractères phénotypiques et endophénotypiques que nous avons définis au préalable.

Nous arrivons à la conclusion que le modèle de FRITH a été actualisé depuis 1992 et que d'autres modèles ont été proposés de manière plus ou moins satisfaisante. Ces actualisations ont permis une avancée et une précision certaines des concepts. Cependant nous notons que le codage prédictif, le modèle Bayésien et le codage de l'incertitude sont de nouveaux paradigmes permettant une explication plus précise et intégrative des phénotypes et endophénotypes schizophréniques. De plus, le modèle de FRITH de 1992 a intégré et a été intégré au modèle de la déconnexion de FRISTON. L'ensemble a été complété grâce à FLETCHER et ADAMS par le modèle du codage prédictif Bayésien. Le modèle en résultant permet d'expliquer la variabilité phénotypique d'un individu à l'autre et chez un même individu ainsi que l'intégration des notions de spectre schizophrénique et d'EMR. Ce modèle fait aussi le lien avec la génétique et la neurobiologie supposées sous-jacentes aux troubles.

Ces théories cognitives actuelles peuvent être modélisées par ordinateur ce qui permet la vérification précise de leurs hypothèses. Nous suggérons que ces modèles et leurs théories devraient être recoupsés avec les initiatives RDoC tentant de se détacher du DSM5 afin d'être plus objectifs. Leur évaluation devrait aussi s'appuyer sur des critères objectifs tels que ceux proposés par la MATRICS.

Ces différentes théories évoquent pour nous l'importance d'en déduire de nouvelles approches thérapeutiques de TCC et de remédiation cognitive. La pleine conscience, les thérapies ACT et le yoga nous semblent d'intérêt à être modélisés en lien avec ces modèles pour être appliqués de manière efficace.

Introduction :

La schizophrénie : un bref rappel historique et épidémiologique :

La schizophrénie a été identifiée en tant que telle en 1899 par Emil KRAEPELIN qui lui donne le nom de « Dementia Praecox » l'opposant alors à la psychose maniaco-dépressive. Elle fut ensuite rebaptisée « Schizophrénie » (en grec skhizein = scission et phren = esprit) par Eugen BLEULER en 1911(1-3).

Il s'agit d'une pathologie chronique, hétérogène(1,4-6) définie à ce jour par le DSM 5 et la CIM 10 (cf. annexes 1 et 2). Elle atteint environ 1% de la population vie entière(4-12). Les patients présentent des symptômes très variables d'expression extrêmement fluctuante d'un individu à l'autre. Les cliniciens les regroupent en trois groupes : symptômes positifs, négatifs et de désorganisation ; auxquels s'ajoutent les troubles cognitifs et neuropsychologiques(1-9). La schizophrénie démarre en général autour de l'adolescence et chez le jeune adulte. Elle peut aujourd'hui être diagnostiquée chez des patients plus jeunes et on reconnaît l'existence d'un stade précédant la véritable entrée dans la maladie : on parle de patients présentant des Etats Mentaux à Risque (EMR) de transition vers la maladie schizophrénique(4,9,13). L'idée de décrire la pathologie selon son stade d'évolution a été proposée ainsi que la notion de spectre(4,6,9).

La schizophrénie est aujourd'hui considérée comme une pathologie présentant un des fardeaux de santé parmi les dix plus importants avec un coût socio-économique majeur(4,6,7,9). Les patients et leurs familles sont impactés par la pathologie. Ils ont notamment des difficultés à s'insérer socialement et à bénéficier de soins somatiques(4,6,7,9). Leur santé est donc également affectée et en moyenne les patients mourraient 12 à 15 ans plus tôt que le reste de la population(8).

L'étiologie de la schizophrénie semble être multiple alliant des facteurs génétiques, épigénétiques, développementaux et environnementaux interagissant les uns avec les autres et la pathologie est hautement héritable(4,7-10,14).

Dès le début les cliniciens ont cherché à identifier le processus morbide commun derrière cette hétérogénéité clinique(10,15). Pour E. BLEULER et E. KRAEPELIN le point commun entre tous les patients était la perte de capacité à penser de manière claire fluide et logique(10). KRAEPELIN insistait sur des problèmes de volition ou de volonté(15) et il écrit ce qui résonne avec certaines hypothèses cognitives actuelles : « Dans la démence précoce les facultés psychiques perdent leur mutuel contact interne, comme un orchestre sans chef d'orchestre »(16). E. BLEULER insistait sur les anomalies attentionnelles et arrivait déjà à l'idée que dans la schizophrénie sont altérées : « la capacité d'inhiber ou de filtrer les informations incongrues et la capacité de sélectionner un stimulus pertinent »(2) ; ces anomalies menant selon lui à une diminution de la capacité des patients à adopter des comportements orientés vers un but, malgré des capacités intellectuelles intactes(17). La schizophrénie est ensuite étudiée notamment par Henry EY qui en fera une « pathologie de la conscience »(14,18).

Et pourtant, cent ans après sa caractérisation, l'unicité de la schizophrénie fait encore débat(1,19,20). BLEULER lui-même parlait du « groupe des schizophrénies »(9). On peut faire un lien entre la schizophrénie et les cancers : dans les deux cas les présentations cliniques sont diverses et variées, ce qui pose la question de l'unicité et de la pertinence diagnostique(10). Concernant le cancer on a décelé un processus commun (la prolifération cellulaire anormale) permettant de les regrouper puis d'affiner les différents types de cancer(10). Il semblerait intéressant de pouvoir faire de même pour la schizophrénie en décelant le processus morbide commun. Il apparaît que c'est là que la modélisation cognitive de la schizophrénie peut trouver tout son sens. En décelant le(s) processus cognitif(s) fondamentaux commun(s) à toute schizophrénie on peut espérer une meilleure compréhension de

la pathologie, une amélioration de sa définition et in fine de la prise en charge (9). Il semble donc que l'abord cognitif puisse être la clef de résolution de cette question(3,12).

L'apport des modèles cognitifs :

L'approche des neurosciences cognitives postule un lien intime entre le substrat cérébral et les opérations mentales ainsi qu'une possibilité de mettre en lien des anomalies cognitives précises et la clinique observée(3,6,12,15,21–23).

Les modèles cognitifs de la schizophrénie se voulant intégratifs cherchent à identifier les processus cognitifs fondamentaux expliquant les différents symptômes de la schizophrénie et qui seraient communs d'un patient à l'autre. Cette identification a un double objectif : mieux établir l'unité de cette pathologie à la présentation hétérogène et permettre une meilleure compréhension des circuits neuronaux et de la neurobiologie expliquant les troubles. Ces modèles se veulent scientifiques et formulent des hypothèses et des prédictions qui doivent pouvoir se vérifier par des expériences reproductibles(3,10,18,24,25). Nous noterons dès maintenant que FRITH évoquait la schizophrénie comme un trouble et non comme un diagnostic, étant donné qu'il en ignorait l'étiologie(3).

En tant que psychiatres notre intérêt à terme est de pouvoir proposer des techniques thérapeutiques basées sur la réhabilitation des processus cognitifs impactés dans la schizophrénie. C'est ce que font déjà en partie les thérapies cognitivo-comportementales et la remédiation cognitive proposées à ce jour pour les patients schizophrènes et les EMR(15,17,26–34).

Le modèle cognitif ayant été retenu de manière initiale comme le plus satisfaisant et intégratif est celui de Christopher-D FRITH de 1992(21,35–41). Il donne via des déficits en métareprésentations et donc de self-monitoring et en théorie de l'esprit une explication globale de la clinique de la schizophrénie(3). Depuis, les années ont passé et la description du syndrome schizophrénique s'est précisée à travers l'apparition du concept d'endophénotypes neuropsychologiques et neurophysiologiques de la schizophrénie. L'accent a été mis sur les troubles cognitifs et de nombreux articles ont été écrits. Le modèle de FRITH a évolué au fil du temps et des articles. D'autres modèles ont été proposés, s'inspirant ou non de celui de FRITH.

La question de notre écrit est de savoir, à travers une revue de littérature qui se veut suffisamment exhaustive, si depuis Christopher-D FRITH en 1992, la modélisation cognitive de la schizophrénie a connu des avancées, si le modèle datant de 1992 est toujours d'actualité et/ou si d'autres modèles l'ont remplacé ou l'ont complété.

Étant données la complexité de la schizophrénie et la difficulté à modéliser l'ensemble du trouble, la plupart des modélisations se concentrent sur un symptôme particulier(1). Nous ne nous sommes ici intéressés qu'aux modèles cognitifs se voulant intégratifs, c'est-à-dire tentant d'expliquer l'ensemble de la pathologie (phénotypes et endophénotypes) et non simplement une dimension symptomatique.

Nous nous appliquerons ainsi à exposer puis à comparer les différents modèles cognitifs intégratifs de la schizophrénie de Christopher-D FRITH en 1992 à nos jours. Nous comparerons ainsi leur pertinence selon leur caractère intégratif, c'est-à-dire le fait de donner une explication de l'ensemble des phénotypes et des endophénotypes schizophréniques que nous nous serons appliqués à décrire auparavant de la manière la plus précise possible.

Nous discuterons ensuite l'implication de l'évolution des théories cognitives concernant la schizophrénie depuis CD FRITH en 1992 et l'impact qu'elles peuvent avoir les unes sur les autres ainsi que sur la compréhension de la pathologie schizophrénique.

D'autres modèles (neurobiologiques, neurodéveloppementaux, systémiques, psychanalytiques, génétiques, et autres) ont été proposés et développés afin de permettre de comprendre l'étiologie et de rechercher ce qui fait l'unicité de la schizophrénie. Le lien peut parfois être fait entre ceux-ci et les modèles cognitifs. Ils ne seront pas abordés ici, le sujet étant l'abord cognitif de la schizophrénie.

I) Méthodes :

Nous nous sommes tout d'abord procuré la version traduite en français du livre de Christopher-D. FRITH « Neuropsychologie cognitive de la schizophrénie » (datant de 1996) où il expose son modèle de 1992 concernant les métareprésentations et le self-monitoring et nous avons débuté le travail par la lecture de son livre.

Nous avons ensuite choisi de réaliser une revue de littérature la plus complète possible afin d'aborder ce sujet complexe et vaste.

1^{ère} recherche bibliographique :

Nous avons tout d'abord fait une recherche de débrouillage qui a débuté courant avril 2017 et s'est poursuivie jusqu'en août 2017. Les articles sont alors retenus comme intéressants s'ils évoquent la modélisation cognitive de la schizophrénie et/ou les particularités neurologiques/neuropsychologiques en lien avec la schizophrénie ou s'ils traitent la question de la schizophrénie de manière globale et qu'ils sont assez récents (après 1992, date de parution du livre neuropsychologie cognitive de la schizophrénie de Frith CD). Nous retenons les articles rédigés en anglais ou en français.

Nous avons lancé plusieurs recherches sur internet dont sur Google scholar, PubMed et Sudoc avec pour mots clefs « schizophrénie », « modélisation cognitive », « neuropsychologie ». Nous avons ensuite pris avis auprès de professionnels s'intéressant à la schizophrénie et d'un cognitiviste spécialiste de la schizophrénie (Laurent LECARDEUR) concernant les auteurs faisant référence dans le milieu de la schizophrénie. En plus de FRITH nous sont nommés : BARCH, FRANCK, KAHN, MILLAN, MURRAY, VAN OS. Nous avons donc complété nos recherches en ciblant leurs articles sur PubMed avec leurs noms et le terme « schizophrénie » puis « schizophrenia ».

Ces premières recherches ont permis de cibler plus précisément notre sujet afin d'améliorer notre recherche bibliographique.

Pour améliorer la méthodologie de notre travail nous avons relancé une recherche sous PubMed avec les termes « schizophrenia cognitive model neuropsychology » avec une limite de date à partir de 1992 (date de parution du livre « Neuropsychologie cognitive de la schizophrénie » de CD FRITH).

Par ailleurs, pour s'assurer d'avoir lus tous les articles de CD FRITH concernant le sujet, nous avons réalisé une recherche sur PubMed avec comme critères de recherche : « Frith CD » en tant qu'auteur et les termes « schizophrenia » et « cognitive » sans limite de date.

Nous avons enfin complété notre bibliographie en recherchant des ouvrages de référence concernant la schizophrénie et/ou la prise en charge par TCC (Thérapies Cognitivo-Comportementales) et/ou remédiation cognitive de la schizophrénie afin de lire les chapitres nous intéressant et dans le but éventuel de compléter notre bibliographie.

Nous avons sélectionné :

- le « Clinical handbook of schizophrenia » de Kim T. MUESER et DILIP V. JESTE de 2008,
- le livre « The Neurobiology of schizophrenia » de Ted ABEL et Thomas NICKL-JOCKSCHAT de 2016,
- le livre « TCC et neurosciences » de Jean COTTRAUX de 2009,
- Le Manuel de psychiatrie 2^{ème} édition de Jean-Daniel GUELFY de 2012,
- le Manuel de psychiatrie de Henry EY réédité en 2010
- le livre « Cognition sociale et schizophrénie » de Nicolas FRANCK de 2014

- le livre de Emil KREAPELIN « Dementia, Praecox and Paraphrenia ».

Seconde recherche bibliographique :

Etant donné le peu de résultats et grâce à la lecture des articles et des livres nous nous rendons compte que notre recherche n'était pas assez exhaustive et que certains auteurs ont été oubliés. Nous décidons de relancer une recherche bibliographique en tentant d'améliorer notre méthodologie et dans le but d'être plus systématiques.

Nous relançons ainsi des recherches et nous décidons d'ouvrir notre recherche à différentes bases de données faisant référence en complément de PubMed.

A chaque recherche nous lisons l'ensemble des titres ; et les résumés des résultats dont le titre semble pertinent ; par ordre de pertinence afin de définir si les articles et leurs résumés doivent être enregistrés sous Zotero pour être relus par la suite.

Critères d'éligibilité : Nous nous appuyons pour la sélection sur les connaissances tirées de la première recherche. Nous tentons d'être le plus exhaustifs possible et retenons les articles dès qu'ils évoquent la modélisation cognitive de la schizophrénie ou de la psychose et/ou la caractérisation neuropsychologique de la schizophrénie. Nous nous attachons de plus aux noms des auteurs des articles et à la présence de certains noms dans les bibliographies. Nous recherchons notamment les principaux auteurs déjà cités, mais aussi ceux faisant défaut lors de la première recherche : ANDREASEN, DANION, HARDY-BAYLE, FRISTON, SARFATI, HEMSLEY, DEHAENE. Pour cette seconde recherche nous retenons les articles datés de 1992 ou plus.

Le 15 novembre 2017 Revue de neuropsychologie :

La recherche avec les mots-clefs : « schizophrénie modélisation cognitive » trouve 6 résultats. La recherche avec les mots-clefs : « schizophrénie cognitive » trouve 41 résultats. La recherche « schizophrenia cognitive » trouve 1 résultat.

Les 17 et 18 novembre 2017 sur ASCODOCPY :

Nous lançons une recherche avec pour mots-clefs : « schizophrénie modélisation cognitive », nous trouvons 19 résultats. Puis la recherche avec les mots-clefs : « schizophrénie cognitive » trouve 441 résultats. Enfin une recherche avec les mots-clefs : « schizophrenia cognitive » trouve 12 résultats.

Du 18 novembre 2017 au 03 décembre 2017 sur Nature.com :

Le 18 novembre 2017, la recherche avec les mots clefs « schizophrenia cognitive modelisation » trouve 0 résultat. La recherche avec les mots clefs « schizophrenia cognitive » trouve 4121 résultats que nous restreignons en ajoutant le mot « model » à 3276 résultats. Nous épluchons ces résultats en lisant les résumés du 18 novembre 2017 au 03 décembre 2017.

Du 04 décembre 2017 au 17 décembre sur Scopus :

La recherche avec les mots clefs « schizophrenia cognitive modelisation » trouve 1 résultats.

La recherche avec les mots clefs « schizophrenia cognitive model » trouve 5665 résultats dont seuls les 2000 premiers sont accessibles à la lecture et sont analysés.

Ne pouvant pas lire au-delà des 2000 premiers résultats nous avons choisi d'être plus restrictifs en ne retenant que les articles à partir de 2014 et en excluant les centres d'intérêts suivants : « Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutics » ; « Biochemistry, Genetics and Molecular Biology » ; « Agricultural and Biological Sciences » ; « Chemistry » ; « Immunology and

Microbiology » ; « Chemical Engineering » ; « Business, Management and Accounting » ; « Economics, Econometrics and Finance »

Nous trouvons 1105 résultats que nous analysons selon les critères d'éligibilité retenus.

Le 20 décembre 2017 sur Sudoc :

La recherche avec les mots-clefs : « modélisation cognitive schizophrénie » donne 1 résultat.

La recherche avec les mots-clefs « modèle cognitif schizophrénie » donne 0 résultat.

La recherche avec les mots-clefs : « schizophrenia cognitive model » donne 22 résultats.

La recherche avec les mots-clefs : « schizophrenia cognitive » trouve 195 résultats.

Nous avons par la suite relu les différents résumés et/ou articles entiers pour les trier en fonction de leur intérêt pour la caractérisation des phénotypes et endophénotypes de la schizophrénie, pour la modélisation cognitive de la schizophrénie ou concernant les thérapies s'appuyant sur ces différents modèles.

Une dernière relecture des différents articles nous a ensuite permis de rédiger une définition des phénotypes et endophénotypes neurophysiologiques de la schizophrénie puis de sélectionner les modèles à étudier par la suite. La sélection des modèles a été réalisée selon le fait que les modèles semblaient suffisamment intégratifs et satisfaisants concernant notre sujet et la définition faite des phénotypes et endophénotypes. Nous nous sommes également appuyés sur la lecture des livres de référence, l'impact factor des revues ayant publié les articles et le nombre de fois où le modèle était cité.

Nous avons ensuite tenté de décrire les différents modèles et leurs évolutions tout en faisant le lien avec leurs différentes explications des phénotypes et des endophénotypes de la schizophrénie. Le but était d'avoir un critère de jugement afin de pouvoir les comparer entre eux et à celui de CD FRITH de 1992 pour évaluer s'ils sont plus intégratifs et/ou satisfaisants. Nous avons ensuite résumé ces résultats dans un tableau.

Le biais principal de notre travail est un biais de sélection des articles et des modèles. Il est notamment attaché à notre compréhension de ce sujet parfois complexe et la barrière de la langue et tient à nos limites personnelles. De plus nous nous sommes attachés à être le plus impartial possible mais il faut admettre qu'étant convaincus par le modèle de FRITH au départ cela nous a demandé un effort initial pour nous ouvrir aux autres modèles que nous ne connaissions pas.

Nous avons ensuite rédigé en nous appuyant sur les différents articles et en tentant de respecter les critères PRISMA(42).

II) Résultats :

A) Résultats des recherches :

1) Le nombre d'articles sélectionnés :

- 1^{ère} recherche bibliographique :

Au total nous avons lu les résumés et retenu 95 articles enregistrés sous Zotero. Nous avons ensuite vu en lecture rapide les articles entiers et leur bibliographie. Nous en avons finalement retenu 80 que nous avons jugé pertinents pour notre sujet et à relire de manière approfondie. Nous les avons d'autant plus retenus qu'ils intégraient les articles de CD FRITH dans leur bibliographie.

Concernant la recherche plus ciblée sur FRITH, nous trouvons un résultat de 31 articles. Après lecture des résumés nous en retenons 26. Ces articles sont alors vus en lecture rapide ce qui nous permet de retenir finalement 12 articles à lire de manière approfondie.

Concernant les livres de référence on ajoute donc les 7 livres et 19 articles à notre bibliographie.

- Seconde recherche bibliographique :

Le 15 novembre 2017 Revue de neuropsychologie :

4 articles ont été sélectionnés

Les 17 et 18 novembre 2017 sur ASCODOCPSY :

94 Articles ont été sélectionnés après lecture des résumés et des mots clefs.

Du 18 novembre 2017 au 03 décembre 2017 sur Nature.com :

Après lectures des résumés on retient 41 articles à lire.

Du 04 décembre 2017 au 17 décembre sur Scopus :

Avec la recherche avec les mots clefs « schizophrenia cognitive modelisation » on trouve 1 article à lire.

Après la recherche avec les mots clefs « schizophrenia cognitive model » on retient 161 articles à lire sélectionnés parmi les 2000 premiers sortants en les triant par « relevance ».

Après une nouvelle sélection des critères, parmi les 1105 résultats nous retenons 39 articles à lire.

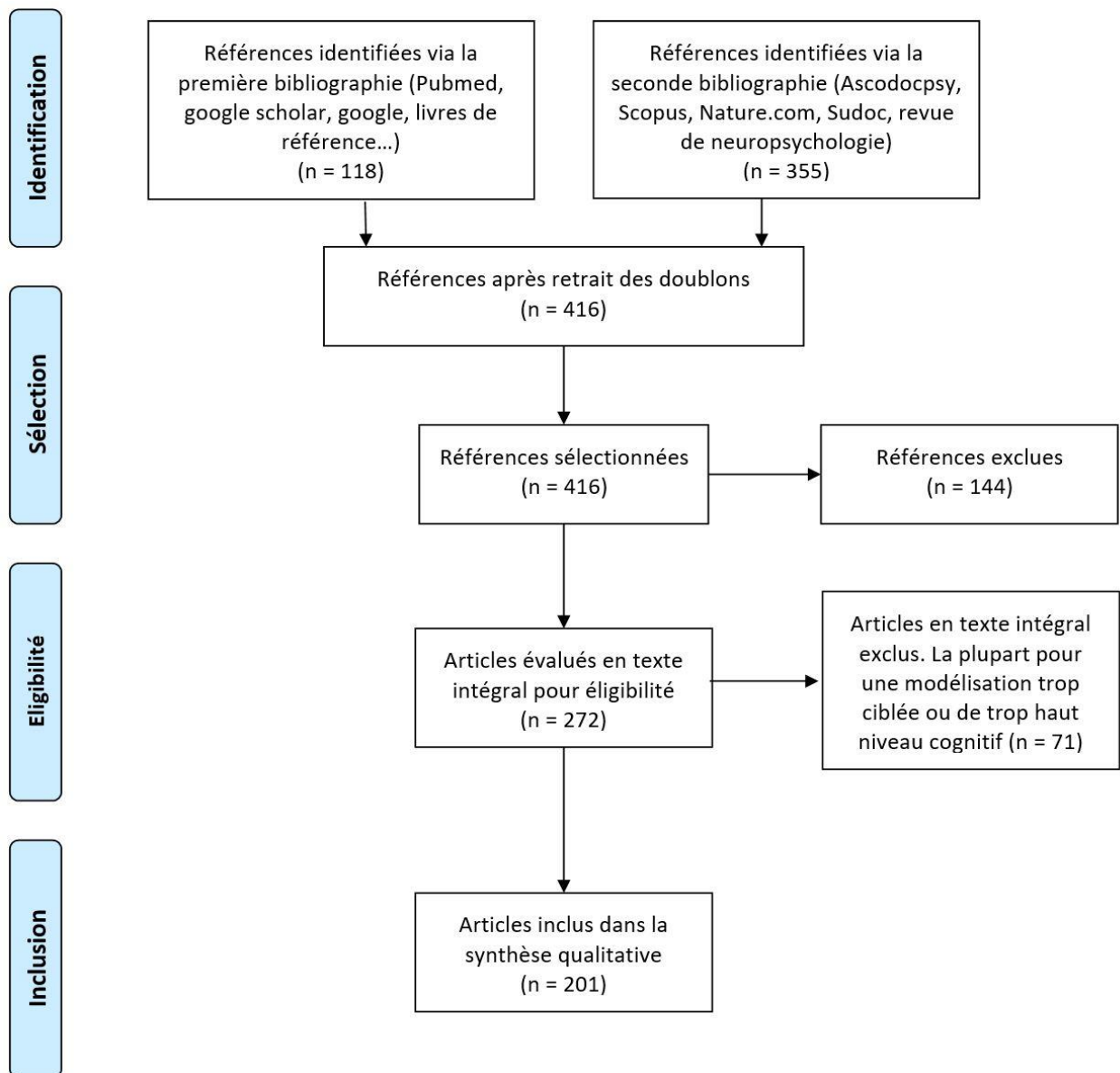
Ce qui fait au total 200 articles retenus sur cette recherche.

Le 20 décembre 2017 sur Sudoc :

La recherche avec les mots-clefs : « schizophrenia cognitive model » donne 2 documents à lire retenus.

La recherche avec les mots-clefs : « schizophrenia cognitive » : retrouve 13 documents à relire retenus.

2) Diagramme de flux selon PRISMA 2009(42) :



B) Définition des termes « Phénotype » et « Endophénotype » concernant la schizophrénie :

1) Phénotype et génotype :

Depuis 1909 les concepts de génotype et de phénotype ont été clairement distingués l'un de l'autre. Les recherches de Wilhelm JOHANSSEN ont montré une variabilité d'expression phénotypique importante avec un même génotype. Il définit ainsi que le phénotype est un indicateur imparfait du génotype. De plus, un même phénotype peut être issu de génotypes différents(43,44).

Le génotype, qui peut être mesuré grâce à des techniques telles que la réaction en chaîne par polymérase (PCR) est un indicateur probabiliste concernant une maladie, notamment la schizophrénie(43,44).

Le phénotype en revanche est un ensemble de caractéristiques observables chez un organisme qui sont le produit conjoint de l'influence du génotype et de l'environnement(43,44).

Dans les maladies dites à hérédité Mendélienne un génotype sera fortement lié à l'expression phénotypique. Cela n'est pas le cas concernant les pathologies dont la génétique est complexe telles que la schizophrénie(43,44). Les facteurs épigénétiques semblent dans ces pathologies d'une importance majeure concernant l'expression phénotypique du génome. Ainsi les modèles actuels prédisent une interaction au fil du temps entre le génotype, l'environnement et l'épigénétique qui donne lieu à une expression phénotypique singulière(43,44).

De plus ce qui fait la complexité du lien entre génétique et phénotype dans la schizophrénie tient à l'organe concerné (le cerveau) et son fonctionnement. En effet les cellules cérébrales sont différentes les unes des autres concernant leur transcriptome, leur protéome et leur phénotype morphologique. De plus les milliers d'interactions et de connexions entre neurones et entre neurones et cellules gliales sont d'une importance majeure pour un fonctionnement optimal des capacités cérébrales. Ainsi les différentes expériences cellulaires traduites sur le plan biochimique et épigénétique, la mémoire cellulaire régulée par des modifications protéiques, les changements morphométriques et l'influence épigénétique font du cerveau un organe unique par rapport aux autres. De plus le cerveau est sujet à des interactions complexes qui vont au-delà des gènes, des protéines, des cellules et des réseaux neuronaux. Il est en effet à l'interface des interactions constantes des individus entre eux et en lien avec leurs expériences respectives(43,44).

On en arrive ainsi à l'idée que la mesure de fonctions neuropsychologiques et neurophysiologiques plus élémentaires/fondamentales est une clef pour déterminer l'étiologie et la physiopathologie du trouble schizophrénique(2,43,44).

2) Endophénotype :

Par définition un endophénotype est censé être situé dans la cascade causale entre la génétique (génotype) d'un trouble et les symptômes de la pathologie (phénotype) et peut également être retrouvé chez les apparentés(43,45,6).

Au départ GOTTESMAN et SHIELDS décrivaient les "endophénotypes" comme des phénotypes internes décelables par des tests biochimiques ou des examen microscopiques(43).

Concernant la schizophrénie on considère aujourd'hui qu'il peut s'agir de fonctions neuropsychologiques, cognitives, neurophysiologiques ou d'imagerie(6,45). Ils permettent de mesurer de manière objective et quantifiable l'attention et les processus de filtrage et de sélection sensorielle et perceptuelle des patients(2,6,43,45).

La notion d'endophénotype est définie par ces critères proposés par GOTTESMAN et SHIELDS en 1972 et revus depuis pour la schizophrénie : (6,43,45)

1. Un endophénotype est associé à une maladie dans la population
2. Un endophénotype est héritable
3. Un endophénotype est un trait indépendant de l'état (il se manifeste chez un individu que la pathologie soit active ou non), il est normé selon l'âge et il peut nécessiter d'être décelé par un test
4. Dans les familles, l'endophénotype et la maladie sont en coségrégation
5. Un endophénotype identifié chez les patients est retrouvé chez leurs apparentés sains à un degré plus important que dans la population générale.

6. L'endophénotype doit être un trait qui peut être mesuré de façon fiable et idéalement qui est associé de manière plus importante à la pathologie étudiée qu'à toute autre pathologie psychiatrique

Ces notions nous semblent pertinentes et importantes à définir étant donné notre sujet. En effet une définition précise des phénotypes et endophénotypes schizophréniques permet de donner une pertinence et une consistance au sujet qu'est la modélisation cognitive de la schizophrénie.

De plus en cherchant à expliquer le syndrome schizophrénique clinique (phénotype) il semble important que les modèles cognitifs se voulant intégratifs évoquent les endophénotypes schizophréniques cognitifs, neuropsychologiques et neurophysiologiques ou au moins qu'ils soient cohérents avec ces derniers. Les notions d'imagerie nous semblent dépasser notre sujet.

C) Définition des phénotypes et endophénotypes schizophréniques :

1) Phénotypes :

Le mot phénotype est ici au pluriel car les différents symptômes décrits sont présents de manière fluctuante chez les patients. Cela donne des présentations cliniques très diverses d'un patient schizophrène à un autre et chez un même patient au cours de son évolution personnelle. Certains présentent une majorité de symptômes négatifs quand d'autres présentent surtout des symptômes positifs(1,4,6,8-10,14,19,46,47). On ne retrouve à ce jour pas de lien chronologique entre le développement des symptômes négatifs et celui des symptômes positifs qui semblent avoir leur évolution propre(8,10). Plusieurs types cliniques de schizophrénie ont d'ailleurs été identifiés selon leur présentation clinique. Ce travail ne revient pas dessus notre but étant de trouver le point commun aux différents types de schizophrénies.

Le diagnostic de schizophrénie auquel nous nous référons est celui actuellement défini par les critères du DSM5 et de la CIM 10 (cf. annexes 1 et 2).

On classe aujourd'hui les différentes manifestations cliniques en trois classes : les symptômes positifs, les symptômes négatifs et la désorganisation(9,48).

a) Les symptômes positifs :

On décrit dans la schizophrénie la présence de symptômes positifs qui correspondent aux manifestations (comportements, pensées) qui sont anormales par leur présence(3,9,49)

Ils comprennent(1,4,6-10,15,46,47,49-52) :

Les symptômes de premier rang (schneidériens) (1,6) :

Ils ont pour caractéristique commune « la perte des limites entre le soi agissant et l'autre agissant »(1)

- Les hallucinations auditives (souvent verbales) : elles correspondent au fait d'entendre des sons en l'absence de stimulation sonore. Souvent les patients entendent des voix s'exprimant à la deuxième ou la troisième personne. Leur contenu est variable mais le plus souvent elles sont négatives et critiquent le comportement du patient. Elles peuvent aussi lui donner des ordres. Elles peuvent être perçues comme venant de l'intérieur de la boîte crânienne ou au contraire de l'environnement externe du patient.
- Le syndrome d'influence : il correspond au fait d'avoir la sensation d'être sous le contrôle d'autrui ou d'une force extérieure. Il est décrit comme étant un des symptômes les plus

spécifiques de la schizophrénie(6). On y retrouve les envies forcées, les actes forcés, les sensations forcées, les influences exercées sur le corps.

- Les pensées imposées : en lien avec le syndrome d'influence, le patient perçoit certaines de ses pensées comme lui étant étrangères et comme lui ayant été imposées par une force externe.
- La diffusion de la pensée : sensation de perte des pensées qui quittent le patient malgré lui. Elle peut aussi s'exprimer sous la forme du partage de pensées ou d'autres pensent les pensées en même temps que lui.
- Le vol de la pensée : sensation du patient qu'on lui dérobe activement ses pensées.
- Les perceptions délirantes : elles seraient à différencier des idées délirantes du fait qu'elles apparaissent telles quelles et ne sont pas le produit d'une interprétation délirante(1).

Ces symptômes sont décrits comme étant plus spécifiques de la schizophrénie(1).

Les autres symptômes positifs :

- L'automatisme mental : le patient a la sensation que ses pensées se déroulent de manière automatique en dehors de son contrôle. Il n'y a pas ici la notion de subir l'influence de quelqu'un d'autre comme dans les symptômes de premier rang.
- Les hallucinations cénesthésiques : elles sont des sensations corporelles profondes erronées.
- Les hallucinations olfactives : moins fréquentes, elles correspondent au fait de sentir des odeurs sans qu'il n'y ait de réel stimulus olfactif. Il s'agit généralement de mauvaises odeurs.
- Les hallucinations gustatives : elles correspondent à des sensations gustatives sine materia.
- Les hallucinations psychomotrices : elles correspondent au fait que le patient ressent le fait de faire un geste ou de prononcer une parole alors qu'il n'en n'est rien.
- Les hallucinations visuelles : elles correspondent au fait de percevoir une sensation visuelle sans qu'il n'y ait de stimulus réel. Elles sont rares dans la schizophrénie.
- Les idées délirantes : de mécanisme interprétatif, hallucinatoire, intuitif ou imaginatif, elles ne correspondent pas à la réalité objective. Elles peuvent être de persécution, de grandeur, de référence (perception de signes étant adressés au patient), mystiques, de possession ou hypocondriaques. Le délire du patient schizophrène est dit paranoïde. Il est souvent en lien avec un thème de prédilection pour le patient avec une affectivité parfois forte.

Ces symptômes évoluent selon le stade de la pathologie. Ils sont en général peu présents dans les prodromes et surtout présents lors des décompensations aiguës. Ils répondent de manière plutôt favorable aux traitements neuroleptiques actuellement utilisés, même si environ 20 à 30% des patients conserveraient des symptômes positifs malgré un traitement adapté.(4,6–9,28,45)

b) Les symptômes négatifs :

Par opposition les symptômes négatifs sont les manifestations ou conduites qui sont anormales par leur absence(3,49,53).

Ils comprennent(1,4,6–10,15,46,47,49–53) :

- L'aboulie : un déficit de volonté.
- L'anergie : une perte d'énergie.
- L'anhédonie : une incapacité à ressentir du plaisir.
- L'apathie : une incapacité à réagir et une perte d'initiative.
- L'apragmatisme : une incapacité à entreprendre des actions.
- Le désintérêt pour le monde environnant
- L'incurie : la difficulté à prendre soin de soi.
- La froideur affective qui s'exprime par une restriction de l'expression émotionnelle (faciale, gestuelle, vocale) et une indifférence.
- La pauvreté du discours.
- Le retrait social qui s'exprime par une diminution des échanges interpersonnels et un intérêt très faible pour autrui.

Ils seraient présents dès le prodrome et jusqu'à la phase chronique de la pathologie. Ils répondent très mal aux traitements neuroleptiques et peuvent parfois être majorés par ces derniers. Ils sont associés de manière significative aux déficits neurocognitifs. Ils sont responsables pour une très grande partie du déficit fonctionnel et des difficultés quotidiennes des patients(1,4,6–9,15,53).

c) La désorganisation :

Comme FRITH le justifie dans son livre(3), la désorganisation s'est depuis dissociée des symptômes positifs pour devenir une classe à part entière(1,4,6,15,46,47,50,54).

Il s'agit d'une incapacité à construire un comportement ou un discours cohérents qui se traduit notamment par certains symptômes cliniques(1,4,6,15,46,47,50,54) :

Des troubles du cours de la pensée et du langage :

- Agrammatisme : se traduisant par une syntaxe inappropriée.
- Barrages : suspension brutale et reprise spontanée du discours sur un thème identique ou différent.
- Barbarismes : utilisation d'un mot inexistant à la place d'un autre.
- Discours circonlocutoire : discours se dirigeant vers son but de manière indirecte et circulaire.
- Discours allusif : présence de nombreux sous-entendus inappropriés.
- Discours diffluent : un discours où des informations inutiles surgissent conduisant à une dispersion. Il serait en lien avec de trop nombreux buts incohérents les uns avec les autres.
- Echolalies : Répétition en écho des dernières paroles de l'interlocuteur.
- Fading : arrêt progressif du discours avec diminution progressive du flux, suivi d'une reprise du discours.
- Glossolalie : langage entièrement nouveau, propre au patient.
- Incohérence du discours/schizophasie : langage peu ou non compréhensible avec notamment une valeur sémantique réduite du fait d'un enchaînement fondé sur l'allitération, l'assonance.
- Néologismes : invention de nouveaux mots sans prendre le soin d'en préciser le sens.
- Paralogismes : attributions nouvelles de sens à un mot existant.
- Pensée illogique : articulation irrationnelle du discours.
- Rationalisme morbide : établissement de liens de causalité déficients, absurdes.
- Tangentialité : réponse indirecte aux questions, voire parfois complètement à côté.

Des troubles du comportement et des affects :

- Actes insolites : comportements irrationnels, incompréhensibles.
- Ambivalence émotionnelle : coexistence de deux intentions, émotions opposées.
- Bizarrerie : étrangeté du comportement et des affects.
- Désorganisation du comportement : incohérence des actions entre elles.
- Désorganisation émotionnelle : rires immotivés, affects discordants

- Impénétrabilité : inaccessibilité émotionnelle
- Maniérisme : gestuelle excessive ou inadaptée.
- Négativisme : attitude d'opposition active.

La désorganisation est associée de manière significative aux troubles cognitifs, et notamment aux fonctions exécutives. Elle en serait le reflet visible de manière clinique directe(1,6,15). Elle est présente dès les prodromes tardifs de la pathologie, avant le premier épisode psychotique aigu(4).

Il est important de noter que l'impact fonctionnel de la pathologie émerge surtout des symptômes négatifs, de la désorganisation et des endophénotypes cognitifs et neuropsychologiques(1,4,6–9,15,53) que nous allons décrire ci-après.

A notre sens la modélisation cognitive doit relier de manière cohérente, causale et organisée certains endophénotypes afin d'expliquer l'apparition des phénotypes et même d'autres endophénotypes. C'est pourquoi nous allons nous appliquer à les définir précisément ici.

2) Endophénotypes :

a) Les troubles cognitifs et endophénotypes neuropsychologiques :

Les troubles cognitifs sont l'altération clinique la plus fréquente chez les patients schizophrènes (bien que non spécifique)(28,55), devant tous les autres symptômes : 85% des patients montrent des difficultés dans les tests de compréhension neuropsychologique contre 5% des sujets contrôles. Presque tous les patients (98%) ont des déficits cognitifs d'après les estimations prémorbides(55–57). Nous allons détailler ces difficultés qui sont pour beaucoup dans l'impact de la pathologie sur le quotidien des patients, particulièrement concernant leurs difficultés d'insertion socio-professionnelle(55–57).

Ils ne sont objectivable qu'à travers des bilans neurocognitifs(1,55) et sont décrits comme des caractères traits, indépendants de l'état clinique(55,58,59). Ils ne sont pas causés par les symptômes psychotiques(55). Comme évoqué dans la définition des endophénotypes, ils seraient le reflet d'une prédisposition génétique au spectre schizophrénique(58).

Le groupe d'experts travaillant pour le « Neurocognition Subcommittee for the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) project » a statué sur le fait que les domaines cognitifs les plus impactés par la schizophrénie sont : la mémoire de travail, l'attention/la vigilance, le raisonnement et la résolution de problèmes, la vitesse de raisonnement et les cognitions sociales(55,58). Ainsi défini, le profil cognitif des patients schizophrènes est significativement différent des sujets contrôles et se différencie nettement des autres troubles psychotiques tels que les troubles bipolaires(55). Il existe cependant d'autres particularités sur lesquelles nous allons revenir.

i) Vigilance et attention :

La vigilance est la capacité à maintenir son attention au fil du temps.

Les patients schizophrènes présentent d'importants déficits d'attention(1,4,6,45,46,54,58,60–65), qu'il s'agisse de déficits de l'attention soutenue, de l'attention visuo-spatiale, ou de l'attention sélective(1,64,65). Les déficits de l'attention peuvent impacter ou être impactés par beaucoup d'autres fonctions cognitives. Une méta-analyse récente suggère cependant des déficits modérés à sévères concernant l'attention chez les schizophrènes(66).

On objective chez les patients un déficit d'inhibition majeur (45,56,67) qui peut au moins en partie être à l'origine de ces troubles. Ce déficit d'inhibition se mesure notamment par la tâche de Stroop pour laquelle les schizophrènes montrent des difficultés significatives(46,67).

Les déficits de vigilance peuvent être à l'origine de difficultés à suivre des conversations ou à suivre des consignes. Leurs conséquences peuvent être importantes pour les patients. Le seul fait de lire ou de regarder la télévision peuvent devenir des tâches laborieuses ou impossibles pour les patients. Ainsi les patients peuvent avoir des difficultés d'insertion sociale ou d'apprentissage(1,4,45,46,54,58,60–65).

Un lien a été fait entre les déficits d'attention et les signes neurologiques doux (NSS)(65) que nous évoquerons plus loin.

On peut de plus faire un lien entre ces capacités de vigilance réduites, les déficits d'attention, les difficultés d'inhibition et la saillance aberrante des stimuli(68,69) dans la schizophrénie, sur laquelle nous reviendrons plus loin.

ii) Apprentissage verbal et mémoire verbale :

Ces capacités permettent l'apprentissage de nouvelles informations, la mémorisation des nouvelles informations au fil du temps et la reconnaissance de stimuli déjà présentés. Les tests utilisés impliquent les capacités des patients à apprendre des listes de mots ou des passages écrits.

En général les patients schizophrènes montreraient des difficultés plus importantes concernant l'apprentissage(11,55,70). La mémoire verbale à long terme(1,11,55,58,64,70,71) et la mémoire sémantique(63,72) seraient aussi impactées chez les patients schizophrènes. La mémoire épisodique verbale serait atteinte(73).

Le test de fluence verbale serait ainsi impacté par les troubles(1,28,46,55,63,64,70). (cf. fonctions exécutives).

Des nombreux troubles du langage sont décrits chez les patients schizophrènes, notamment des déficits en vocabulaire(4,56,63,70,71,74).

Il existerait un lien entre les déficits de mémoire verbale et les déficits sociaux des patients(4,55,56,70,71,74).

iii) Apprentissage visuel et mémoire visuelle :

Etant donné que l'information visuelle est exprimée plus difficilement que l'information verbale, il existe moins de tests spécifiques de ces déficits chez les patients schizophrènes. La mémoire visuelle semble relativement préservée par rapport à la mémoire verbale(55).

Cependant les patients montrent tout de même des difficultés concernant la mémoire visuelle à long terme(45,55,57,58,63,70,75) ainsi que dans l'apprentissage visuel(57,70,75). La mémoire épisodique visuelle serait atteinte chez les patients schizophrènes(73).

Les déficits en mémoire visuelle semblent impacter fortement les capacités fonctionnelles des patients(55).

Ils seraient en effet reliés aux difficultés à trouver un emploi et au fait de le conserver. De plus il s'agirait d'un marqueur d'efficacité de la réhabilitation psychosociale, du fonctionnement social et de la qualité de vie(55).

iv) Capacités de raisonnement et résolution de problèmes : (et fonctions exécutives)

Les fonctions exécutives sont les processus cognitifs de haut niveau nécessaires au contrôle du comportement. Elles permettent de sélectionner et de monitorer des comportements pour atteindre un but. On y inclue la flexibilité cognitive, la planification, le traitement du contexte et la capacité de générer des actions ou des concepts. Elles permettent notamment le raisonnement et la résolution de

problèmes. Elles sont clairement altérées chez les patients schizophrènes(1,4,6,43,46,48,54,56,57,60–64,67,76).

Il existe de nombreux tests neuropsychologiques pour mesurer les capacités de raisonnement, la résolution de problème et donc les fonctions exécutives.

a. Mesure générale des capacités de raisonnement :

On note chez les patients un déficit généralisé des capacités de raisonnement(45,46,58,64,77,78).

Les performances au test de QI ou au WAIS-R QI des patients schizophrènes sont impactées de manière importantes et significatives(46,77) même en comparaison à d'autres patients présentant des symptômes psychotiques mais non schizophrènes (60). Bien sûr cela est à mettre en lien avec les autres déficits pouvant impacter ces mesures.

b. Le Wisconsin Card Sorting Test (WCST) :

Il s'agit du test le plus connu et le plus utilisé concernant la schizophrénie. Il évalue la flexibilité mentale et donne un indice concernant le raisonnement abstrait, la formation de concepts et de stratégies de réponse à l'évolution des contingences contextuelles.

On présente au patient quatre cartes qui vont lui servir de stimuli de base. Les cartes se distinguent par les formes qui y sont dessinées, la couleur et le nombre de celles-ci.

On demande au patient d'associer les 128 autres cartes avec l'une des quatre de base.

Les règles d'association sont fixées par l'examineur qui les modifie au cours de l'exercice après un certain nombre d'associations correctes. Il se contente de dire si l'association est juste ou non sans donner la règle et il appartient au patient de comprendre la nouvelle règle et de s'adapter.

Les patients schizophrènes montrent des performances fortement impactées au WCST(6,11,15,55,57,64,65,67,70,77,79–81).

Figure 2 Vision du WCST en version numérique

c. La fluence verbale :

Le test de fluence verbale déjà évoqué plus haut serait ainsi un reflet de l'altération des fonctions exécutives chez le patient schizophrène. La fluence verbale qu'elle soit sémantique ou catégorielle est impactée chez les patients schizophrènes(1,28,46,55,63,64,70).

Ainsi, les règles de la société et du travail évoluant régulièrement et la réussite dans ces milieux étant souvent mesurée à la capacité d'adaptation de l'individu, on comprend bien quel impact ces déficits cognitifs et neurocognitifs peuvent avoir sur la qualité de vie et les capacités fonctionnelles des patients schizophrènes.

v) La rapidité de traitement :

Les patients schizophrènes présentent des déficits concernant la rapidité de traitement des informations(1,4,54,55,58,63,82–84).

Le test standard concernant cette particularité sont les tâches de reconnaissance de symboles ou de codes(55). On demande au patient de dire s'il reconnaît des symboles parmi des groupes de symboles ou de remplir des cases à l'aide de signes codés avec le modèle de codage visible en haut de page et

ce en un temps donné (2 ou 5 minutes). Les patients schizophrènes montrent des résultats significativement inférieurs au sujet contrôles à ces tests(55,82–84).

Cet aspect cognitif n'est pas spécifique à une tâche en particulier et a été corrélé à de nombreuses caractéristiques cliniques chez les patients schizophrènes telles que les difficultés dans les activités quotidiennes, le maintien d'un emploi, le fait de pouvoir vivre seul. Le fait d'avoir un temps de réponse plus long peut aussi impacter les relations sociales des patients(55).

Une hypothèse actuelle est que ce déficit en rapidité de traitement des informations pourrait impacter la plupart des tâches neurocognitives demandées aux patients, majorant d'autant les troubles déjà présents(55,84).

vi) La mémoire de travail :

La mémoire de travail est la capacité à maintenir et manipuler une ou plusieurs nouvelles ou anciennes informations sur une courte période de temps(4,57).

La mémoire de travail (verbale ou visuelle) est impactée chez les patients schizophrènes(1,4,11,43,45,46,48,58,60,63,64,75), et ce quel que soit l'état clinique(57).

Elle a été décrite par de nombreux auteurs comme une caractéristique cognitive clef dans la schizophrénie. Les déficits en mémoire de travail ont été reliés aux difficultés d'insertion socio-professionnelle(55).

Les déficits en mémoire de travail sont corrélés avec les déficits d'attention, de planification, de mémorisation et les capacités cognitives générales(11,43,45,58,64,75). Il s'agit d'un des endophénotypes les plus fortement corrélé à la schizophrénie(43,45,46).

vii) La cognition sociale :

La cognition sociale se compose de l'ensemble des processus de traitement de l'information qui permettent les relations interpersonnelles(1,28,85,86). On peut la séparer de manière schématique en quatre domaines : les perceptions sociales, le traitement des émotions, le style d'attribution, la théorie de l'esprit(86).

Son importance dans le fonctionnement de tous les jours est majeure(2,4,7–9,85,86).

De nombreuses études retrouvent des déficits de la cognition sociale chez les patients schizophrènes (1,2,4,7,28,45,49,58,85–94) et ce dans les différents domaines qui la composent :

a. Les perceptions sociales :

Les patients ont des difficultés à reconnaître les émotions sur les visages(4,11,49,85–87,95,96). Ils auraient tendance à repérer des indices de menaces faciaux là où il n'y en a pas(96). Cependant ils auraient beaucoup de mal à percevoir les émotions négatives et la peur sur les visages.(55)

Cependant, d'après certaines études, leurs difficultés dans le traitement des informations faciales seraient surtout liées à leur capacité à utiliser ces informations. En effet ils garderaient une capacité intacte au traitement implicite de ces informations(96).

Les patients schizophrènes ont aussi du mal à intégrer et comprendre les mouvements corporels dans la communication, notamment ceux des mains(4,53,85,87,94). De plus ils auraient des difficultés à analyser la prosodie(1,11,85,87,94).

b. Le traitement des émotions :

La reconnaissance des émotions est impactée chez les patients schizophrènes(85–87,92,94). Les patients souffrant de schizophrénie ont tendance à attribuer des émotions négatives et des intentions à des stimuli neutres.(92)

L'empathie affective est la capacité à percevoir les émotions chez l'autre. L'empathie cognitive concerne les pensées d'autrui et ses croyances. Chez les patients schizophrènes l'empathie cognitive(49,86,92,97) et l'empathie affective(49,86,87,92,98) sont altérées. On retrouve une baisse de fonctionnement des neurones miroirs (49,86) et moins de mimétisme(49) qui peuvent en partie expliquer ces troubles.

c. Le style d'attribution :

Le style d'attribution est la manière dont les personnes infèrent les causes des événements. On distingue l'attribution externe (cause attribuée aux autres personnes), l'attribution situationnelle (cause attribuée aux situations) et l'attribution interne (cause attribuée à soi)(86,95).

Le style d'attribution semble impacté chez les patients schizophrènes tendant par exemple vers l'externalisation lors de la persécution. Une des explications serait la perte du sens de l'agentivité chez les patients souffrant de schizophrénie(49,62) ainsi que des déficits d'attribution(49,99–102).

En effet les patients montrent une capacité très réduite à identifier la source d'un stimulus, qu'il provienne d'eux ou d'un autre. Les déficits de mémoire de la source constitueraient d'ailleurs une dimension importante dans la compréhension du phénomène hallucinatoire dans la schizophrénie(49,99–104). Ils seraient plus présents chez les patients souffrant d'hallucinations auditives et d'automatisme mental(49).

d. La théorie de l'esprit : Theory of Mind (ToM)

La théorie de l'esprit est la capacité permettant de se mettre à la place d'une autre personne pour expliquer anticiper ou prédire son comportement sur la base des états mentaux qu'on lui prête (croyances, désirs, intentions...)(1,3,28,38,45,49,52,58,85–95). Il s'agit de la composante cognitive de l'empathie(86). Les études montrent un déficit en théorie de l'esprit chez les patients schizophrènes(38,87,105–112).

Les déficits en théorie de l'esprit seraient significativement corrélés aux symptômes de premier rang, notamment les hallucinations(113).

Les déficits en théorie de l'esprit dans la schizophrénie sont moins sévères que dans l'autisme. Cependant ils seraient spécifiques et non un simple reflet des autres difficultés cognitives et neurocognitives(106,112,114).

Il est important de noter que pour avoir une bonne théorie de l'esprit on doit pouvoir se représenter des états de pensée et développer des pensées à propos des pensées ; ce qu'on appelle des métacognitions. Ce concept a d'ailleurs été introduit par FRITH qui en faisait le point clef de son explication cognitive des symptômes de la schizophrénie.

Aujourd'hui de nombreuses études montrent que les patients schizophrènes souffrent de déficits en métacognitions et qu'ils seraient également reliés à la présence des symptômes négatifs(17,105,115,116).

Un lien entre les métacognitions, le fonctionnement et l'adaptation sociale des patients a été fait(116). L'incapacité des patients à prendre en compte le contexte social expliquerait leurs difficultés à comprendre et intégrer les intentions complexes. Ainsi ils échouent souvent à percevoir l'ironie ou le sarcasme surtout en situation complexe(49).

e. Conclusion sur les déficits en cognition sociale :

D'après certains auteurs, les déficits en cognition sociale restent liés à des difficultés sociales dans la schizophrénie même après contrôle des performances neurocognitives(1,86). Ils auraient un rôle plus important que les autres déficits dans l'impact fonctionnel pour les patients schizophrènes(86). Ils restent cependant corrélées aux autres troubles neurocognitifs(91). Une altération des processus suscités favoriserait la production des symptômes positifs (du fait de l'incompréhension des intentions et désirs d'autrui qui conduit le patient à délirer), aussi bien que celle des symptômes négatifs (du fait d'un retrait social causé par cette incompréhension)(1,38,95,105,114,117,118).

viii) La mémoire épisodique :

Il semble justifié d'évoquer ici les déficits en mémoire épisodique étant donné l'importance qu'ils ont eu dans l'étude cognitive de la schizophrénie. Comme nous l'avons déjà évoqué, les patients schizophrènes montrent des troubles de mémoire. Ces déficits impactent l'ensemble des mémoires(54,61,62,73,119). La mémoire épisodique a été beaucoup étudiée chez les patients schizophrènes et est spécifiquement altérée chez eux(45,56,57,119).

La mémoire épisodique est la capacité à apprendre puis récupérer des informations à propos d'« épisodes de vie ». Ces épisodes peuvent se référer à des événements, des expériences, de nouvelles associations de stimuli et peuvent contenir ou non du contenu verbal(56).

De nombreuses recherches ont étudié ces troubles de la mémoire épisodique. Elles ont montré que les déficits concernant la mémoire épisodique chez les schizophrènes proviennent surtout de la manière d'encoder les souvenirs et de stratégies inadéquates d'apprentissage. Elles ont également montré que si on stimule les patients à utiliser des stratégies qu'utilisent spontanément les sujets contrôles, leurs performances rejoignent celles des sujets contrôles(54,57,73,119).

De plus, ce qui semble impacté serait leur capacité à expliciter ce dont ils se rappellent. La différence est faite entre « savoir » / « know » (explicite) et le fait de se « rappeler » / « remember » (familier, implicite). Les patients auraient ainsi les mêmes capacités à dire si un stimulus leur est familier (implicite) que les sujets contrôles mais plus de difficultés à le restituer (explicite)(54,73,119,120).

ix) Le saut à la conclusion ou « jump to conclusion » (JTC) :

Les patients schizophrènes montrent des biais cognitifs spécifiques, le mieux décrit dans la littérature est le saut à la conclusion (JTC). Les patients souffrant de schizophrénie montrent une forte tendance à sauter à la conclusion lorsqu'on leur présente une tâche cognitive concernant des probabilités(59–61,78,105,111,121,122) qu'ils soient en phase aiguë ou non(61,78,121,123).

L'expérience de base concernant ce biais est la « beads task » ou tâche des perles. On montre au sujet deux pots dont chacun contient un ratio différent de perles de couleurs. Dans la tâche habituelle le pot A contient 85% de perles rouges et 15% de perles bleues et le B contient un ratio inverse.

On cache ensuite les pots et on demande aux sujets de deviner, selon les billes qui sont tirées au hasard les unes après les autres d'un des pots, de deviner duquel il s'agit. Il est important de noter que les billes sont remises dans le pot après chaque tirage afin de préserver le ratio initial.

Les sujets doivent arrêter l'expérience et dire de quel pot ils pensent que les perles sont tirées quand ils se sentent suffisamment confiants concernant leur décision.

Les patients souffrant de schizophrénie ont tendance à sauter à la conclusion et demandent significativement moins de tirages que les sujets contrôles. Dans la version classique ils demandent 2 à 3 tirages quand les sujets contrôles en demandent 4 à 6(78,111,123).

Deux autres biais cognitifs lui ont été associés, ils vont dans le même sens. Il s'agit du seuil de décision diminué « lowered decision thresholds »(122) et « liberal acceptance » (122). L'idée générale est que les patients donnent plus de poids/force et de validité à leurs hypothèses une fois qu'ils ont atteint un certain seuil, et que ce seuil est plus bas que chez les sujets contrôles(59–61,78,105,111,121,122).

x) Les déficits en self-monitoring :

Le self-monitoring est une fonction fondamentale pour avoir un fonctionnement cognitif normal concernant l'organisation, le contrôle et l'anticipation des conséquences des actions motrices(3,59,67,78,117,124). Le self-monitoring consiste à former des prédictions à propos des conséquences sensorielles attendues de ses propres actions.

Ainsi une décharge corollaire et des copies d'efférences sont créées lors de l'initiation des actions motrices. Cela permet de créer une prédiction sensorielle des conséquences de l'action qui sera soustraite aux entrées sensorielles à venir(3,49,50). Il s'agit d'une capacité principale en ce qui concerne l'agentivité dont nous avons déjà parlé(49,99–102,125).

L'hypothèse initiale de FRITH sur laquelle nous reviendrons évoquait des déficits en self-monitoring comme étant en lien avec des déficits de métareprésentations et de théorie de l'esprit(3,18,40,67). Les métacognitions seraient le produit cognitif du système de self-monitoring(67,126). L'idée sur laquelle nous reviendrons est que des déficits en self-monitoring peuvent résulter en une capacité diminuée à distinguer entre les stimuli générés de manière interne et ceux générés de manière externe (déficit d'attribution et troubles de l'agentivité). Cette incapacité contribuerait à l'émergence de symptômes de « passivité », tel que l'automatisme mental et le syndrome d'influence.

Depuis FRITH, des déficits du self monitoring ont été objectivés comme étant présents de manière significative, indépendants de l'attention et corrélés positivement avec la présence de symptômes positifs (notamment l'automatisme mental), chez les patients souffrant de schizophrénie et chez les patients EMR(4,35,49,50,54,61,67,68,85,99,101,103,111,118,125,127–134). Cependant chez les patients à risque (EMR) cela s'exprimerait plutôt comme des difficultés à identifier les actions auto-générées(125).

Les patients schizophrènes montrent des déficits d'activation sensori-motrice dans les moments qui précèdent l'action. De plus ils n'actualisent pas leurs prédictions motrices durant le geste(49,111). Plusieurs expériences ont démontré que les patients échouent à atténuer les conséquences sensorielles en lien avec leurs propres actions ou leur voix(39,59,78,117).

Figures reprises de FRITH « Explaining the symptoms of schizophrenia: Abnormalities in the awareness of action »(118)

xi) La saillance aberrante des stimuli :

Les patients schizophrènes souffrent d'une attribution dysfonctionnelle de saillance à des aspects inutiles de l'environnement. Cela résulte en un flux d'entrées sensibles atteignant le niveau conscient plus important, et en une incapacité à différencier les informations importantes des informations inutiles. Cela mène les patients souffrant de schizophrénie à effectuer des efforts cognitifs supplémentaires pour tenter de donner du sens à ces expériences plutôt que de les laisser de côté. Cela tendrait à expliquer pourquoi les patients schizophrènes développent des délires et mettent du sens là où il n'y en a pas. Tout stimulus étant interprété comme ayant un sens, le patient vit alors dans un environnement plein de signes(69,111).

Aujourd'hui la saillance aberrante est reconnue comme une particularité neuropsychologique des patients souffrant de schizophrénie et s'apparente à un endophénotype neuropsychologique de la schizophrénie(37,39,48,58,59,68,69,85,103,105,129,135–138). On peut d'ailleurs la mesurer de manière électrophysiologique(cf. plus loin)(45). Cependant cette notion est issue d'un article de KAPUR en 2003 qui a développé un modèle neurocomportemental s'appuyant sur le principe de saillance aberrante des stimuli sur lequel nous reviendrons(69).

La présence d'une saillance aberrante durant des tâches cognitives a été reliée à la présence de symptômes positifs dans la schizophrénie(48). On peut faire le lien entre la saillance aberrante des stimuli et l'inhibition latente.

xii) L'inhibition latente ou « Latent Inhibition » (LI) :

Le phénomène d'inhibition latente en neuropsychologie se rapporte à la capacité de filtrer les stimuli. Il s'agit du fait qu'une pré-exposition à un stimulus sans qu'il soit associé à un renforcement rend plus difficile par la suite l'apprentissage d'une association de ce stimulus avec un renforcement(80,139–141).

Ce phénomène d'apprentissage permettrait aux organismes de s'adapter à leur environnement en ne portant plus attention aux stimuli inintéressants(139).

Les patients schizophrènes présentent un phénomène d'inhibition latente diminué(59,66,70,80,139–144).

Cela signifie que les schizophrènes continueront à réagir à des stimuli même s'ils se sont avérés inintéressants par le passé. Ils continueront à déployer leur attention envers des stimuli redondants et inutiles(140). On suggère un lien entre cette particularité et les déficits d'attention sélective des patients ainsi qu'avec la saillance aberrante des stimuli(139,140).

Il est à noter que la différence majeure entre l'habituation et l'inhibition latente est que l'inhibition latente est dépendante du contexte lorsque l'habituation ne l'est pas(140).

xiii) La résistance aux illusions :

a. Illusions visuelles :

Les patients schizophrènes sont de manière significative beaucoup moins susceptibles que les sujets contrôles aux illusions visuelles(37,54,59,63,78,145–148).

- Résistance à l'illusion du masque creux ou « hollow mask illusion » :

Cette illusion consiste au fait que, lorsqu'un masque creux tourne sur lui-même sur une vidéo, au moment où le sujet devrait voir l'intérieur du masque, et donc une face concave, le masque semble subitement se retourner et il voit une face convexe. Le sujet perçoit ainsi de manière « incorrecte » l'intérieur du masque comme une face normale(37,117,146).

L'hypothèse actuelle, sur laquelle nous reviendrons plus loin, est que notre cerveau interprète et modifie (processus top-down) ce qu'il perçoit des sens (signal bottom-up) selon ce qu'il pense être le plus probable. Ainsi étant habitué à voir des visages de manière convexe et non concave, le cerveau interprète (top-down) ce qu'il perçoit (bottom-up) et nous montre ce qu'il pense être le plus probable (une face convexe). Nos expériences passées surpassent ainsi les preuves sensorielles et on voit ce qu'on infère être la chose à voir(105,117,146).

Le patient schizophrène voit le masque comme étant creux et résiste à cette illusion. Il perçoit ainsi ici le stimulus et donc la réalité de manière plus juste que les personnes non schizophrènes(37,59,63,78,105,117,146,147).

- Résistance à l'illusion taille-poids ou « size-weight illusion » :

Dans cette expérience on demande aux sujets de soupeser deux objets de même forme et de masse identique, mais dont l'un est plus grand que l'autre. Quand les sujets comparent le poids des deux objets le plus petit est souvent perçu comme étant plus lourd(148).

On pense que cet effet est expliqué par le fait que l'attente (ou inférence) du sujet n'est pas respectée. Il s'attend à ce que le plus grand objet soit le plus lourd des deux. Ainsi lorsque les deux objets sont soulevés, le plus grand semble plus léger que ce qu'attendait le sujet quand le petit semble lui plus lourd(148).

Ainsi le plus petit objet est perçu comme étant le plus lourd des deux alors qu'ils pèsent le même poids(148).

Le patient schizophrène perçoit de manière plus juste le poids de chaque objet et donne de manière significative de meilleures réponses que les sujets contrôles pour cette tâche. Ils résistent ainsi à cette illusion(59,148).

- Explication théorique de la résistance aux illusions visuelles :

Cette résistance aux illusions visuelles serait expliquée par le fait que les illusions reposent sur le principe que des attentes, ou inférences, induisent de fausses perceptions(37). Nous y reviendrons, mais il semble important dès maintenant d'indiquer que les théories cognitives actuelles vont dans le sens que les patients schizophrènes auraient des difficultés à développer des attentes concernant ce qui doit être, et donc à faire des inférences. Ainsi, ne s'attendant à rien ils perçoivent de manière plus objective et supérieure les faits dans ces illusions visuelles que les sujets contrôles(37,54,63,78,145–147).

Cette résistance a été corrélée avec la symptomatologie schizophrénique positive(147).

b. Illusion proprioceptive :

- La résistance à la « force-matching illusion » :

Lorsque nous faisons un geste qui doit avoir pour nous une conséquence sensorielle, quelle qu'elle soit, le cerveau prévoit les conséquences du geste et nous fait moins ressentir l'effet de cette action. On appelle ce mécanisme l'atténuation sensorielle(37,49,59,78).

Ainsi, dans la tâche dite de « force-matching »(124), on applique une pression sur l'index gauche des sujets et on leur demande de reproduire cette pression sur leur index, soit en appuyant directement sur leur index avec leur main droite, soit en utilisant un joystick. Etant donné le fait que le cerveau atténue la sensation lorsqu'on se presse l'index avec sa propre main, les sujets appuient environ une fois et demi plus fort lorsqu'ils appuient directement avec leur main que lorsqu'ils utilisent le joystick(59,117,124).

Les patients schizophrènes montrent de manière significative une précision beaucoup plus importante et ce que les sujets contrôles dans cette tâche. Ils résistent au biais qui consiste à appliquer une force plus importante étant donnée la prédiction faite par le cerveau(37,59,78,117,124).

L'hypothèse est que le patient schizophrène échoue à prévoir les conséquences de son geste sur lui-même et n'atténue pas la sensation comme le sujet contrôle, ce qui lui permet dans ce cas précis d'être plus juste que le sujet contrôle(37,49,59,78,117,124).

Figure 5 issue de l'article de SHERGILL de 2005(124)

xiv) Autres biais cognitifs :

D'autres biais cognitifs sont décrits dans la littérature mais nous semblent soit de trop haut niveau cognitif soit trop peu spécifiques car ayant trop de facteurs confondants pour être décrits plus avant ici :

- Une perception du temps altérée(127,149–152)
- Des difficultés de traitement du contexte(56,57,64,67)
- Une attention diminuée envers les pertes et une plus grande appétence pour les récompenses immédiates et importantes retrouvées au Iowa Gambling Task (IGT)(153).
- La surévaluation de la menace(60),
- Un niveau de pensées défaitistes plus élevé(31,154,155),
- Un biais d'externalisation(61,156)
- Un biais contre les preuves infirmantes(61,157)
- Une faible anticipation du plaisir(61)
- Une faible anticipation de la réussite(61)
- Une faible attente en lien avec la stigmatisation(61)

b) Endophénotypes neurophysiologiques schizophréniques :

i) Définition :

On parle d'endophénotypes neurophysiologiques schizophréniques pour évoquer des caractéristiques neurophysiologiques retrouvées de manière plus significative chez les patients schizophrènes et observables uniquement de manière paraclinique(43,45). Ces caractéristiques révèlent chez les schizophrènes des déficits de filtrage sensori-moteur(2,37,43,45,48,59,78).

ii) Les potentiels évoqués (ERP) :

Ces outils de mesure neurophysiologique sont fondés sur le moyennage de l'électroencéphalogramme (EEG) dans différents paradigmes(2,48).

a. Potentiels évoqués auditifs (PEA) :

On les mesure grâce à l'EEG, permettant d'enregistrer l'activité cérébrale en lien avec des stimuli auditifs.

- Le P50 :

Il est étudié dans le paradigme des paires de clics auditifs. Le P50 est le PEA apparaissant entre 40 et 80ms. Lorsqu'un premier stimulus est suivi d'un second identique à 500ms d'écart, l'activité cérébrale chez le sujet sain montre une diminution de la réponse, signant une habituation et un filtrage : une inhibition des stimuli non pertinents(2,48).

Chez le patient schizophrène on trouve de manière significative des anomalies de diminution d'amplitude de P50 (2,36,45,46,48,54,59,64,66,70,99,158–160). Cela signe une capacité diminuée à filtrer les stimuli non pertinents(48).

Le P50 donnerait des informations sur les processus d'inhibition et de filtrage sensoriels, supposés reliés au sentiment d'envahissement perceptuel chez les patients souffrant de schizophrénie(2,48).

Un lien a été fait entre le P50 et les hallucinations auditives chez les patients(51).

- Le P300 :

Le potentiel P300 est étudié dans un paradigme dit « oddball » (de stimulus discordant). Deux stimuli différents sont présentés de manière binaurale. On demande aux patients de réagir à un stimulus cible qui survient moins fréquemment. Chez le sujet sain on observe après 250 à 500ms une onde P300 plus élevée qui signe la réponse neuronale au stimulus cible(2,48,161).

Chez les patients souffrant de schizophrénie, on trouve une diminution d'amplitude et une augmentation de latence du potentiel P300(2,4,11,37,45,46,48,54,59,70,99,161,162).

Le P300 donne des informations sur les déficits de processus de sélection attentionnelle sur le plan auditif dans le trouble schizophrénique(2,48,161). Il serait une manière d'expliquer et/ou d'objectiver la saillance aberrante des stimuli présente chez les schizophrènes(48).

- La négativité de discordance ou MisMatch Negativity (MMN) :

La MMN est aussi étudiée dans un paradigme « oddball » mais sans que l'on demande aux patients d'effectuer de tâche active(2,48).

L'amplitude du potentiel MMN est significativement plus faible chez les patients souffrant de schizophrénie(2,4,11,23,37,37,46,48,50,54,59,64,68,145,159,163).

Cela reflèterait une incapacité à prédire les stimuli à venir (37,48,145) et serait une manière d'expliquer et/ou d'objectiver la saillance aberrante des stimuli présente chez les schizophrènes(48). Il pourrait s'agir d'un marqueur de risque de transition vers la schizophrénie(4).

b. Potentiel évoqué visuel :

- Le N400 :

Il est étudié dans un paradigme « oddball sémantique ». Il est demandé au patient de détecter de manière visuelle une déviance sémantique rare dans un contexte sémantique fréquent(2). L'amplitude du potentiel N400 serait faible chez les patients souffrant de schizophrénie (2,37,46,70,160).

Le N400 donne donc des informations sur les déficits de processus de sélection attentionnelle sur le plan visuel et dans le champ sémantique dans le trouble schizophrénique.

iii) Les signes neurologiques mineurs ou « Neurological Soft Signs » (NSS) :

Les signes neurologiques mineurs (NSS) sont appelés ainsi par opposition aux signes majeurs (« hard signs »). Ils correspondent à des anomalies qui ne peuvent pas, à ce jour, pas être directement reliées au dysfonctionnement d'une région précise du cerveau ou qui n'appartiennent pas à un syndrome particulier(164).

Les NSS peuvent être regroupés en différentes catégories(4,164) :

- Les fonctions sensorielles intégratives,
- La coordination motrice,
- Les séquences de mouvements complexes, alternatifs ou séquentiels,
- Les réflexes développementaux,
- La force musculaire : correspondant à un défaut de force musculaire ou à un défaut de régulation de la force,
- La confusion droite-gauche,
- Les mouvements oculaires anormaux.

Les NSS sont retrouvés de manière significative chez les patients schizophrènes et ont été reliés de manière significative aux symptômes négatifs(4,6,45,46,65,75,164).

Ils seraient provoqués par des anomalies neurodéveloppementales à travers des régions corticales étendues(4).

Ils répondent aux critères de définition d'endophénotype concernant la schizophrénie(164).

iv) Les mouvements oculaires :

Ils font partie des NSS mais justifient d'une partie spécifiquement dédiée vu leur importance.

a. Les mouvements de poursuite oculaire régulière ou « Smooth pursuit eye movements » (SPEM) :

Les mouvements de poursuite oculaire régulière ou SPEM sont des mouvements oculaires permettant de suivre des yeux une cible en mouvement sans que l'image de l'objet ne s'écarte de la fovéa(70).

Les SPEM sont les mouvements oculaires qui ont été les plus étudiés dans la schizophrénie(165). On demande au patient de suivre des yeux une cible ayant un mouvement prédictif et on enregistre les mouvements oculaires.

Les patients diagnostiqués schizophrènes montrent un déficit généralisé concernant les SPEM qui permet de les distinguer de manière presque parfaite des sujets contrôles.(11,37,54,56,59,63–65,70,75,78,129,160,165).

En effet, comparé aux sujets contrôles les patients montrent une habilité réduite à prédire la trajectoire d'une cible à suivre, notamment dans le paradigme d'occlusion ou la cible est cachée un instant(45,54,165).

De manière intéressante les patients schizophrènes montrent une capacité supérieure à suivre une cible ayant des changements de trajectoires soudains et non prévisibles.(37,78,165)

b. Les mouvements de saccade/anti-saccade : antisaccade error rate

Les mouvements de saccades oculaires (mouvements rapides des yeux) permettent de focaliser les stimuli environnementaux sur la fovéa afin d'en extraire des informations(75). Chez les patients schizophrènes les mouvements de pro-saccades qui orientent l'œil vers une cible sont conservés(65,75,165,166).

Les anti-saccades sont les mouvements oculaires rapides permettant d'éloigner l'œil d'une cible.

Dans le paradigme des anti-saccades on mesure les mouvements oculaires chez les sujets en leur demandant de regarder du côté de l'écran opposé à une cible(36,75,165). Cette tâche demande l'implémentation simultanée d'une inhibition des pro-saccades et de l'exécution d'anti-saccades(75,165).

Les patients schizophrènes montrent des difficultés à ne pas regarder vers la cible(36,75,165).

Le résultat est mesuré selon le taux d'erreur (antisaccade error rate) qui est élevé chez les patients schizophrènes(36,37,64,65,70,75,159,165,166).

On considère qu'ils échouent à inhiber une réponse automatique indésirable, qu'ils ont du mal à apprendre la consigne et persévèrent(36,64,75).

Comme pour les SPEM, les résultats des tâches d'anti-saccades différencient les schizophrènes des patients contrôles de manière importante(36,37,65,70,75,159,165,166) et pourraient même être utiles pour identifier les patients à risque(166).

Il semble intéressant de noter que, comme le P50, le paradigme de mesure des anti-saccades oculaires explore les capacités d'inhibition des patients ; cependant aucune corrélation entre les résultats du P50 et des anti-saccades n'a été retrouvée(36).

v) Anomalies des réponses sensorimotrices :

- L'inhibition du réflexe de sursaut ou « PrePulse Inhibition of the startle response » (PPI) :

Le réflexe de sursaut acoustique est une réponse normale et défensive aux stimuli sonores brusques ou menaçants.

L'inhibition du réflexe de sursaut (PPI) est un phénomène d'inhibition normal par lequel un préstimulus faible (ou prepulse) réduit l'amplitude de la réaction musculo-squelettique à un stimulus auditif intense. Le PPI est un processus automatique et inconscient présent dans de nombreuses espèces et il est supposé aider les animaux à porter moins d'attention à des stimuli redondants(48).

On mesure par ElectroMyoGramme (EMG) la contraction oculaire (clignement des yeux) en réponse à des stimuli auditifs survenant par paires. Le premier stimulus peu intense doit avoir un effet de conditionnement et il survient 30 à 120ms avant une décharge de bruit blanc provoquant habituellement un réflexe de sursaut. On mesure ainsi les capacités de filtrage sélectif sensorimotrices.

Chez le patient sain le conditionnement par le premier stimulus permet une inhibition du réflexe de sursaut (PPI) et donc une diminution de réaction au bruit blanc.

Chez le patient schizophrène le PPI est fortement diminué et leur réaction par un réflexe de sursaut au bruit blanc persiste(46,48,54,64,66,70,159,166,167).

Un lien a été fait entre la diminution du PPI et les difficultés de fonctionnement global des patients (48) ainsi qu'avec les troubles de la pensée et la diminution des capacités d'attention(66).

Il s'agit actuellement du marqueur le plus robuste et le plus reproductible concernant les dysfonctions d'inhibition sensorimotrice chez le schizophrène(48).

Fait intéressant, même si la mesure peut sembler proche de celle du P50, les résultats de ces deux mesures peuvent différer pour un même patient(48).

vi) Autres mesures EEG impactées :

- La mesure des ondes gamma ou « gamma band oscillations » :

Les oscillations neuronales sont un mécanisme fondamental qui permet la synchronisation de l'activité neuronale au sein et entre les structures cérébrales. Elles permettent la coordination temporelle précise des processus neuronaux qui sous-tendent la cognition, la mémoire, la perception et le comportement(4,37,48,51,64,159,162,168).

De manière historique les ondes cérébrales sont mesurées par EEG et divisées en cinq bandes de fréquence :

delta (0–4 Hz), thêta (4–8 Hz), alpha (8–12 Hz), beta (12–30 Hz), et gamma (>30 Hz)(48,51).

Les ondes de haute fréquence (beta et gamma) permettent la synchronisation de courte distance dans les réseaux corticaux (48,51,64,162,168,168) alors que celles de fréquence plus basse (thêta et alpha) permettent la synchronisation entre les structures sur de plus longues distances(48,51).

Les ondes gamma sont mesurées par EEG ou magnétoencéphalographie (MGE) au repos ou après entraînement ou sont évoquées ou induites à l'aide de tâches ou de stimuli(48,51,162,168).

Des anomalies concernant les mesures des ondes gamma ont été décelées de manière spécifique et significative dans la schizophrénie au repos ou en activité (4,36,37,48,50,51,54,56,64,78,79,159,162,168).

Cela aurait un lien avec la sensibilité des différents réseaux neuronaux. Un lien serait donc faisable entre les gamma band et la saillance anormale des stimuli(4,37,51,59,78,162,162,168).

Les ondes gamma sont d'une importance particulière dans la schizophrénie car un lien a été fait entre leurs anomalies chez les patients et les troubles sensoriels et cognitifs tels que les déficits d'inhibition, l'attention sélective, la mémoire de travail, les fonctions exécutives, ainsi qu'avec les symptômes

positifs et négatifs(4,37,48,51,159,162,168). Ces anomalies ne sont pas retrouvées chez les patients bipolaires présentant des symptômes psychotiques(162).

Un lien existerait entre les anomalies des ondes gamma et la diminution du P50 dans la schizophrénie et donc les hallucinations auditives(51).

c) Pour conclure concernant les endophénotypes schizophréniques :

Etant donné qu'un lien peut être fait entre la génétiques et ces mesures (P50, P300, N400, PPI, MMN gamma band), on retient l'hypothèse que les patients ayant plusieurs de ces mesures fortement impactées auraient une charge génétique prédisposant aux troubles schizophréniques plus importante que ceux n'ayant qu'une seule de ces mesures impactée. De plus les endophénotypes semblent pouvoir être un indice du fonctionnement du patient et pouvoir indiquer leur capacité de réponse aux thérapies telles que la remédiation cognitive ou les TCC. Par exemple, des patients ayant un PPI plus haut en début de prise en charge semblent pouvoir bénéficier de manière plus importante des TCC que ceux ayant un PPI plus bas (plus impacté). De même des patients ayant une MMN moins impactée montrent une meilleure amélioration clinique après un entraînement cognitif(45).

3) Une maladie évolutive, un spectre :

a) Une maladie évolutive :

A ce jour la schizophrénie est décrite comme une pathologie évolutive pouvant évoluer d'un état prémorbide (prédispositions) vers une phase prodromique, puis à la pathologie aiguë et enfin la chronicisation(4,8,9,75)(cf. figure 6). L'étape prodromique précéderait la première décompensation psychotique d'environ dix ans(4,9). On décrit chez les patients en phase prodromique (souvent en début d'adolescence) l'apparition de déficits cognitifs et d'altération des fonctions sociales.

On décrit ainsi des individus à haut risque de transition vers la psychose schizophrénique, autrement appelés « Etats Mentaux à Risque » (EMR)(157). Les EMR présentent une symptomatologie sous le seuil de l'épisode psychotique avec des changements parfois subtiles dans les croyances, les pensées et les perceptions, faisant évoquer des formes atténuées de délire et d'hallucinations(4,9).

Figure 6 issue de l'article de KAHN(9) Il est d'ailleurs décrit que l'apparition des premiers troubles neuropsychologiques et du développement aurait lieu dès la petite enfance(4,9,163). La question peut alors être de comprendre comment la pathologie évolue depuis des troubles cognitifs et des déficits sociaux vers l'apparition des troubles psychotiques aigus. Cela pourrait permettre d'intervenir de manière efficace afin de prévenir la transition vers la pathologie schizophrénique proprement dite. On voit en effet ici un intérêt de la modélisation cognitive (en plus des questions de génétique, épigénétique, neurobiologie et pharmacologie) de ces troubles afin de mettre en place des interventions psychosociales précoces adaptées(9,163).

Par la suite la schizophrénie évolue par phases d'exacerbations psychotiques aiguës avec de troubles négatifs et neuropsychologiques en toile de fond(4). Cette évolution serait en lien avec des facteurs génétiques, environnementaux et neuropsychologiques(4,9).

Elle peut évoluer de diverses manières, d'un rétablissement complet à un besoin chronique de soins(4,8,9). Cependant si les symptômes psychotiques

Figure 7 issue de l'article de KAHN(9)

peuvent disparaître, il persiste souvent des déficits neurocognitifs pouvant impacter la qualité de vie des patients. Cela dépendrait beaucoup de la présence et de la sévérité des troubles neuropsychologiques, et des symptômes négatifs, au moment où la pathologie se déclare(4,9).

On parle de continuum ou spectre(75,78). Les endophénotypes neuropsychologiques et neurophysiologiques sus-décrits viennent étayer ces notions d'EMR et de spectre schizophrénique.

Figure 8 issue de l'article de HOWES et MURRAY(7)

b) Définition du spectre schizophrénique :

Ainsi on définit aujourd'hui la notion de spectre schizophrénique qui s'étendrait de manière continue des patients schizophrènes, aux EMR puis aux apparentés « sains » en passant par les troubles de personnalité de type schizotypique(15,58,70,75,78,112,155,169,170). L'intérêt de ce spectre semble être de pouvoir permettre une meilleure compréhension de la schizophrénie et de pouvoir identifier les facteurs favorisant ou précipitant la pathologie, et pourquoi pas ceux qui seraient protecteurs et à mettre en œuvre chez les patients(58,70,75,78,112,155,169,170). La recherche et la définition des endophénotypes neuropsychologiques et neurophysiologiques dans le spectre semble pouvoir éclairer la modélisation cognitive intégrative de la schizophrénie. Nous n'évoquerons pas ici les troubles schizo-affectifs ni les troubles bipolaires avec symptomatologie psychotique.

c) Les EMR :

Il est important de déceler au plus vite ces individus(9). En effet la phase prodromique où il est important de pouvoir intervenir serait d'en moyenne 52 semaines.(4,9)

Les critères diagnostiques sont basés sur les symptômes positifs atténués, sur l'histoire familiale de schizophrénie et sur le récent déclin des capacités cognitives et fonctionnelles. Souvent les EMR sont en détresse et en recherche d'aide en lien avec des troubles anxieux et des troubles de l'humeur(9,157). Le taux de transition psychotique chez ces patients à un an serait d'environ 22% et de 36% à trois ans. Parmi ceux qui ne déclarent pas de schizophrénie seule la moitié voit ses symptômes et ses capacités fonctionnelles s'améliorer(4). Chez ces patients la remédiation cognitive et les TCC semblent pouvoir avoir une véritable efficacité(4,9,157). En effet, les troubles neurocognitifs et de la cognition sociale constituent un marqueur pronostic de l'évolution clinique et du niveau de fonctionnement ultérieur(157).

Les endophénotypes schizophréniques chez les EMR :

Il est important de noter que l'on retrouve chez les EMR la plupart des endophénotypes schizophréniques neuropsychologiques et neurophysiologiques sus-cités :

i) Neuropsychologiques :

On retrouve des déficits faibles à modérés pour l'efficacité intellectuelle (diminution du QI(4)), les fonctions exécutives (WCST), la mémoire épisodique(73), la mémoire visuelle, la mémoire de travail, l'attention, la rapidité de traitement et les fluences verbales(55,157,171).

La perturbation de la mémoire de travail semble émerger comme un facteur pronostic d'intérêt pour le risque de transition vers la psychose(157).

De nombreuses études ont mis en évidence la présence de troubles cognitifs touchant la cognition sociale et la métacognition chez les EMR. On retrouve notamment les déficits en théorie de l'esprit, les déficits d'attribution (monitoring de la source) et les difficultés de reconnaissance des

émotions(157). Le profil métacognitif de ces patients ne différerait pas significativement de celui des patients souffrant de psychose, ce qui constitue un argument important pour la prise en charge précoce de ces troubles(157).

Des études retrouvent aussi une tendance à sauter à la conclusion (JTC) chez les EMR(121).

Chez les EMR les difficultés de self-monitoring sont retrouvées et s'expriment surtout comme des difficultés à identifier leurs actions comme étant les leurs(125).

La présence d'une saillance aberrante des stimuli serait fréquemment retrouvée chez les patients EMR et plus particulièrement ceux présentant par la suite une transition psychotique(78).

De même on trouve chez les patients EMR une diminution du phénomène d'inhibition latente(80).

Concernant les illusions visuelles et notamment la « hollow mask illusion », les patients EMR obtiennent des résultats qui se situent entre ceux des patients schizophrènes et ceux des sujets contrôles(63).

Les EMR présenteraient aussi une propension aux biais contre les preuves infirmantes (157).

ii) Neurophysiologiques :

On retrouve aussi chez les EMR les anomalies de diminution du P50(2), la diminution du P300(2,4,48), la diminution du N400(70), la diminution de la MMN(4,48), les NSS(4) et notamment les saccades oculaires(75,166) et la diminution du PPI(48).

La MMN a d'ailleurs permis dans une étude de différencier les EMR entre eux et de les classer en entre risque fort ou faible de transition psychotique(4,48), idem pour le P300(48). Cela qui correspond avec l'idée que la présence d'une saillance aberrante des stimuli chez les EMR favoriserait la transition psychotique.

Le taux d'erreur antisaccade est retrouvé à un niveau intermédiaire chez les EMR entre les patients schizophrènes et les sujets contrôles(75,166).

De même des anomalies concernant les ondes gamma sont retrouvées(4,172).

d) Les patients présentant des personnalités schizotypiques :

Les patients présentant un trouble de personnalité schizotypique tel que défini par les critères du DSM5 (cf. annexe 3) partagent des caractéristiques communes avec les patients schizophrènes sur le plan phénotypique mais aussi sur le plan endophénotypique(70). On retrouve de manière notable chez l'un comme chez l'autre une tendance à l'isolement social et aux troubles cognitifs, bien qu'ils soient plus modérés chez le patient schizotypique(70,155). Ces derniers présentent un impact fonctionnel plus modéré en lien avec leur pathologie que les patients schizophrènes(70,155). On a d'ailleurs décrit, comme chez les patients schizophrènes, des patients schizotypiques présentant plutôt des symptômes positifs (pensées magiques, épisodes quasi psychotiques et brefs) et des patients schizotypiques présentant surtout des symptômes négatifs (bizarreries de langage et de comportement, affects inappropriés, retrait social)(46).

Les patients schizotypiques ont été rapprochés de la schizophrénie de manière empirique par le fait que les symptômes sont proches et que l'on en trouve chez les apparentés des schizophrènes(15). Ainsi la prédisposition génétique à la schizophrénie serait partagée par ces derniers(46). Les endophénotypes doivent donc pouvoir se retrouver chez ces derniers. Cela est intéressant pour appuyer la pertinence de la notion de spectre et étudier les processus cognitifs sous-jacents. On peut

ainsi envisager d'identifier ceux qui se rapprochent et ceux qui diffèrent afin de mieux comprendre les processus cognitifs expliquant le développement de la pathologie schizophrénique(46,70,158).

Les endophénotypes chez les patients présentant une personnalité schizotypique :

i) Neuropsychologiques :

Les patients présentant une personnalité schizotypique présentent des caractéristiques endophénotypiques proches de celles des patients schizophrènes sur le plan neuropsychologique et neurophysiologique. En général les déficits décrits sont d'une intensité située entre ceux des patients schizophrènes et les mesures des sujets contrôles(70) :

On retrouve des déficits attentionnels(70) qui sont objectivés notamment par des tâches d'attention soutenue(70). Ils montrent des déficits au test de Stroop(70).

Ils présentent des troubles de l'apprentissage verbal(70).

Le fonctionnement cognitif global tel que mesuré par le QI semble être préservé(70).

Les fonctions exécutives seraient altérées, les performances au WCST seraient ainsi impactées ; notamment en ce qui concerne les patients présentant une personnalité schizotypique tendant vers la dimension négative de la schizotypie(158). La fluence verbale elle aussi est impactée(170).

La mémoire de travail est altérée à un niveau plus modéré que chez le patient schizophrène mais semble pouvoir impacter ici aussi le reste des performances(70).

Les cognitions sociales sont aussi impactées mais de manière plus circonscrite et sélective que chez les patients schizophrènes(70). On décrit notamment des difficultés de reconnaissance des émotions faciales(158).

Le self-monitoring et la mémoire de la source(102) seraient impactés de manière moins importante(155)

La mémoire épisodique non-verbale (auditive et visuelle) serait impactée(158) ainsi que la mémoire épisodique verbale(70).

On retrouve aussi une diminution du phénomène d'inhibition latente(70,80).

On retrouve de manière significative plus de cognitions défaitistes chez ces patients que chez des sujets contrôles, notamment concernant leurs performances(155).

ii) Neurophysiologiques :

On retrouve aussi les difficultés à filtrer les informations. Ainsi on retrouve les anomalies de diminution du P50(70), une diminution du P300(48,70), une diminution du N400(70) et une diminution du PPI(48,70,173).

On retrouve aussi des NSS avec notamment des anomalies de SPEM(70) et d'inhibition des saccades oculaires, avec des scores élevés au taux d'erreur lors des tâches d'antisaccades(70,166). Ce taux d'erreur, (antisaccade error rate) serait d'ailleurs le déficit le mieux décrit et le plus retrouvé chez les patients schizotypiques(166).

Nous n'avons pas retrouvé d'article concernant les anomalies concernant les ondes gamma et les anomalies de MMN chez les patients schizotypiques, on peut imaginer qu'ils sont aussi impactés. Cependant, une recherche plus ciblée serait nécessaire.

e) Les apparentés « sains » :

Les études épidémiologiques et familiales suggèrent une prédisposition génétique à la schizophrénie(46). En effet elles montrent une proportion importante d'apparentés « sains » des patients schizophrènes souffrant de symptomatologie atténuée(46), et ce notamment sur le plan cognitif(58,158). Ainsi les apparentés de patients souffrant de schizophrénie présenteraient des symptômes schizotypiques appartenant aux mêmes dimensions (positive, négatives, désorganisation) que leurs proches(1). De plus des études suggèrent le fait que les apparentés « sains » d'une famille où un seul membre est affecté montreraient des déficits neuropsychologiques moins prononcés que les apparentés « sains » d'une famille dont plusieurs membres sont affectés. Ainsi les endophénotypes seraient dépendants de la charge génétique et s'exprimeraient ainsi de manière variable chez les apparentés tout en étant un facteur de prédisposition au développement de la pathologie schizophrénique(58,174).

Comme défini plus haut, les endophénotypes cités ci-dessus sont retrouvés chez les apparentés des patients et notamment les apparentés au premier degré. Nous citons ici ceux qui sont les plus probants et retrouvés de manière particulièrement importante chez les apparentés « sains » dans notre revue de littérature.

Les endophénotypes chez les apparentés « sains » (non psychotiques) :

i) Neuropsychologiques :

Dans les études concernant l'attention soutenue, les performances des apparentés « sains » sont meilleures que celles des patients schizophrènes mais inférieures à celles des sujets contrôles(70,158). Ils présenteraient de manière notable et stable des difficultés d'attention auditive(70,112).

Les apparentés montrent des difficultés au niveau de la mémoire verbale(112) et de l'apprentissage verbal(175). La mémoire épisodique serait atteinte, mais de manière moindre que chez les patients schizophrènes(73).

On retrouve aussi un fonctionnement général impacté avec des QI relativement plus bas chez les apparentés « sains »(58).

Les fonctions exécutives seraient aussi altérées(112). Les parents du premier degré de patients schizophrènes présentent ainsi certaines difficultés identifiées au WCST(158) et au test de fluence verbale(170).

On retrouve à un niveau moins élevé la diminution des capacités de mémoire de travail(70,174).

Les cognitions sociales sont aussi impactées de manière notable chez les apparentés « sains »(59,174).

Ils ressentiraient moins les émotions que la population générale(59). Les apparentés sains peuvent montrer des déficits de reconnaissance des émotions faciales(58,158). Un lien a même été fait entre les capacités de reconnaissance des émotions faciales et le QI dans la famille(58).

On décrit chez les apparentés « sains » des déficits en théorie de l'esprit(112,158,174). Ces déficits ont été corrélés à une prédisposition au développement d'une schizophrénie(112,174). Ces changements de théorie de l'esprit seraient plus légers et subtiles que ceux des patients schizophrènes. Ils sont décrits comme étant un caractère trait du spectre schizophrénique(112). De plus ils ne seraient pas dépendants de la présence de traits schizotypiques chez les apparentés « sains »(112).

Nous n'avons rien retrouvé concernant le self-monitoring chez les apparentés. Cela pourrait faire l'objet d'une recherche plus ciblée.

La mémoire épisodique non-verbale (auditive et visuelle) est impactée chez les apparentés « sains »(158).

On retrouve chez les apparentés la diminution du phénomène d'inhibition latente(80) et une diminution de la motivation par des biais cognitifs(59).

ii) Neurophysiologiques :

Les anomalies de diminution du P50 sont présentes chez les apparentés « sains » du premier degré et donc indépendamment de toute symptomatologie aiguë(48,59,70).

De même la diminution d'amplitude du P300 semble être un caractère trait héritable et indépendant de la symptomatologie aiguë(48,59,161). Idem pour le N400 qui est retrouvé diminué(70).

est aussi retrouvée chez les apparentés « sains » La diminution de la MMN(48,59) ainsi que la diminution du PPI(48,70,80)

Les NSS(59) sont retrouvés ainsi que les SPEM(59). Les apparentés « sains » auraient un taux d'erreur d'antisaccade situé entre ceux des patients schizophrènes et des sujets contrôles(75,166).

Les anomalies concernant les ondes gamma sont retrouvées de manière fortement significative chez les apparentés « sains »(48,172).

f) Conclusion concernant la notion de spectre et d'évolutivité de la pathologie :

On retrouve ainsi la plupart des déficits neuropsychologiques et neurophysiologiques suggérés comme endophénotypes à des degrés divers comme attendu tout le long du spectre (du patient schizophrène aux apparentés sains en passant par les EMR et les patients présentant des troubles de personnalité schizotypiques).

Pour résumer on retrouve certaines caractéristiques schizophréniques comme étant des anomalies « état » de la pathologie, telles que les symptômes positifs, négatifs et de désorganisation. Elles s'expriment surtout sur le plan phénotypique et dépendent de l'avancée dans la pathologie et des phases aiguës. Mais on retrouve aussi des anomalies « traits » telles que les endophénotypes sus-décrits qui sont retrouvés à certains degrés dans le spectre avec l'idée que plus un patient avance dans le spectre plus il a de chance de présenter de tels « traits » à la base. De plus ces caractères « traits » se majorent en intensité selon l'avancée dans le spectre(59). Ceci est notamment vrai pour les déficits en théorie de l'esprit et de mémoire de travail qui semblent représentatifs et évoluent avec l'avancée dans le spectre et l'évolutivité de la pathologie. Il en est de même pour les différentes mesures neurophysiologiques.

4) Conclusions concernant les phénotypes et endophénotypes schizophréniques :

Tout cela vient renforcer l'idée que la schizophrénie serait une entité clinique dépendant de multiples facteurs et notamment des caractéristiques génétiques héritaires prédisposant à des troubles neuropsychologiques et neurophysiologiques. Ces troubles favoriseraient eux-mêmes, en interaction avec l'environnement, la survenue de symptômes psychotiques.

De plus le caractère évolutif et variable de la pathologie suggère que l'évolution de la clinique dépend de l'impact de ces différents facteurs entre eux et sur le fonctionnement cognitif et comportemental des patients.

La mise en évidence d'une certaine vulnérabilité cognitive chez les membres de la famille d'un patient affecté par un trouble mental suggère ainsi la possibilité de la mise en place d'un travail psychothérapeutique préventif(158).

Certaines études suggèrent que les apparentés « sains » développeraient des mécanismes compensatoires qui leur permettent de contrebalancer ces déficits d'un point de vue comportemental afin de rester fonctionnels(166). L'étude du spectre et des fonctionnements cognitifs adaptatifs mis en place par les apparentés « sains » pourrait ainsi permettre de développer des techniques de médiation et de remédiation s'en inspirant.

On en arrive ainsi à l'idée qu'une modélisation cognitive prenant en compte l'ensemble de ces facteurs, permettant donc de mieux comprendre comment ils interagissent les uns avec les autres et avec l'environnement du patient et son développement au sein de la société, pourrait permettre une prise en charge plus adaptée des patients schizophrènes. On envisage ainsi une prévention de l'apparition de la maladie « état », une rémission des symptômes plus efficace et une remédiation des troubles neurocognitifs(158). Cette prise en charge se doit de prendre en compte dans ce qu'elle propose les caractéristiques « traits » des patients et de leur famille pour s'y adapter.

Pour plus d'informations concernant la génétique sous-tendant ces différents endophénotypes et l'imagerie, qui nous semblent dépasser le sujet de notre écrit, nous renvoyons les lecteurs à certains chapitres du livre : « The neurobiology of schizophrenia »(44,45,80,111,173) et certains articles(175–177).

Nous allons maintenant en arriver à envisager l'évolution des modèles cognitifs intégratifs concernant la schizophrénie à partir de celui de FRITH en 1992 jusqu'à nos jours. Nous allons aussi nous appliquer à définir leurs différentes explications et prises en compte des phénotypes et endophénotypes sus-décrits.

D) Les modèles cognitifs intégratifs de la schizophrénie de FRITH à nos jours :

Nous avons volontairement dans ce travail mis de côté certains modèles que nous trouvions trop ciblés sur certains symptômes ou de trop haut niveau concernant les cognitions étudiées.

Nous avons ainsi retenu les modèles qui nous semblaient pertinents. Nous allons donc nous appliquer à résumer le modèle de FRITH de 1992 et envisager son actualisation au fil du temps. Par ailleurs, nous résumerons les différents modèles nous semblant pertinents et importants. Nous les comparerons par la suite grâce à un tableau (cf. tableau 2 p.83) évaluant leur prise en compte des phénotypes et endophénotypes schizophréniques sus-décrits.

1) Le modèle de FRITH, des troubles de l'action volontaire au self-monitoring et à la théorie de l'esprit en passant par les métareprésentations :

En 1992 FRITH écrit dans son livre « Neuropsychologie cognitive de la schizophrénie » que les symptômes schizophréniques peuvent être expliqués par trois anomalies cognitives qui peuvent se résumer sous le terme de « trouble de la conscience de soi »(3).

Il identifie ainsi, les troubles de l'action volontaire, les troubles du self-monitoring et les troubles du monitoring des intentions d'autrui. Il les relie par la suite à la notion de « métareprésentations » qui serait pour lui le mécanisme général qui est impacté dans la schizophrénie et expliquant l'ensemble des troubles sus-cités et des symptômes de la schizophrénie(3).

a) Les troubles de l'action volontaire :

Par cette notion de troubles de l'action volontaire, FRITH objective les difficultés des patients schizophrènes à initier un comportement spontané en l'absence de stimuli externes qui s'oppose à une capacité préservée à initier des actions en présence de stimuli externes(3). Ils expliquent ainsi pour lui la symptomatologie négative avec un appauvrissement des actes, de la parole, des affects et de la volonté.

Il ajoute à cette notion le fait que les patients sont dans l'incapacité d'inhiber une action venant en réponse à une stimulation externe (persévération). Ainsi les troubles de l'action volontaire expliquent aussi à son sens la dimension de désorganisation. En effet cette incapacité à inhiber des actions inappropriées mènerait à un comportement et un discours désorganisés. Il explique aussi ainsi les troubles de l'attention(3).

b) Les troubles du self-monitoring :

Il décrit le self-monitoring comme étant le système qui compare les intentions et les actions effectuées pour réguler ces dernières. Il s'appuie sur les principes des « décharges corollaires » (de SPERRY en 1950) ou « copies d'efférence » (de VON HOLST et MITTELSTADT en 1950) qui s'appliqueraient non seulement aux mouvements mais aussi à tous les autres comportements et donc aux cognitions(3,6).

Un exemple simple pour comprendre l'intérêt et le fonctionnement de ce système de self-monitoring concerne les mouvements oculaires. En effet, à chaque fois que nous bougeons les yeux l'image

visuelle se déplace sur la rétine, cependant le monde nous paraît rester immobile. Ainsi le cerveau prenant conscience d'une intention de mouvement oculaire adapte l'image qu'il construit et compense en y intégrant nos mouvements. Il fait la différence entre les mouvements de l'image en lien avec nos propres mouvements et ceux en lien avec les mouvements du monde(3). Une des façons de se rendre compte de l'importance de ce système peut être de forcer un mouvement oculaire avec son doigt. Le système ne perçoit pas d'intention de bouger les yeux et ainsi le monde même s'il reste immobile semble se déplacer(3). Cet exemple rapide permet d'envisager l'importance des troubles possibles en lien avec un dysfonctionnement de ce système.

FRITH fait le lien entre les symptômes de premier rang (positifs) et un déficit de self-monitoring. Les patients perdraient le « sens de l'effort » ou de l'intention préalable qui accompagne normalement une action délibérée. Ils ne pourraient ainsi ressentir leurs actions que par leurs conséquences et auraient la sensation de ne pas avoir de prise sur elles. Il explique ainsi le syndrome d'influence où le patient a la sensation qu'une force étrangère dirige ses actions.

Il explique aussi ainsi les hallucinations auditives. Les patients percevraient alors leurs pensées, leur discours interne ou leur discours vocalisé comme venant d'une source externe(3).

Les insertions de pensées seraient pour lui issues du même mécanisme(3).

Il insiste sur le fait que les patients présentant des symptômes positifs expliqués par ce mécanisme restent capables d'agir et d'initier des actions (contrairement à ceux présentant une symptomatologie négative), ils n'auraient simplement pas conscience qu'ils en sont à l'origine. Il fait ainsi aussi le lien entre la défaillance du système de self-monitoring et les difficultés de mémoire de source (déficits d'attribution) présentes chez les patients schizophrènes(3).

Figure 9. Schéma résumant les troubles de l'action chez les patients schizophrènes repris de l'article de RINALDI(179) où il était déjà repris du livre de FRITH de 1992(3).

c) Les troubles du monitoring des intentions d'autrui :

Dans ce livre FRITH insiste beaucoup pour ses théories sur les troubles du langage et le fait de différencier troubles du langage et troubles du contenu des pensées. Il met ainsi en doute la capacité de certains patients à exprimer clairement leurs pensées en vue de les communiquer à autrui(3). Il reprend une étude d'ANDREASEN objectivant le fait que les troubles des patients schizophrènes se situent dans l'usage « des règles gouvernant la manière de combiner des phrases en vue de construire une suite d'idées ou une histoire ». Il revient aussi sur le fait que « les structures de connaissance lexicales et syntaxiques sont intactes » mais qu'« il y a incapacité à structurer le discours à un plus haut niveau »(3).

Le problème surgirait donc dès que le patient doit communiquer sur le plan verbal ou non verbal et passer de l'implicite à l'explicite. Il revient sur le fait que pour qu'une communication soit réussie cela nécessite une coopération entre auditeur et locuteur. Cela serait permis par la maxime de coopération proposées par GRICE en 1975 : « être informant, dire la vérité, être pertinent, être bref, être ordonné »(3,131). Un auditeur s'attend à ce qu'elle soit respectée par le locuteur et interprète les propos en conséquence. On remarque que cette maxime est souvent transgressée par les patients schizophrènes. En effet pour respecter ces règles il faut pouvoir prendre en compte le savoir, les croyances et les intentions de celui avec qui on veut communiquer. Il faut pour cela pouvoir les inférer, c'est-à-dire les deviner, les déduire des informations en notre possession(3).

FRITH fait donc le lien entre ces troubles du langage des patients schizophrènes et ce qu'il objective comme étant des difficultés à monitorer les intentions d'autrui. On retrouve ici l'idée de difficultés en « théorie de l'esprit » (terme utilisé pour la première fois par PREMACK et WOODRUFF en 1978(131,133,178)). D'après lui ces difficultés expliquent les idées délirantes de persécution et de référence. Les patients interprétant mal les intentions d'autrui pourraient avoir à tort l'impression qu'on s'adresse à eux (référence) ou qu'on leur veut du mal (persécution). De plus, inférant mal le savoir et les intentions d'autrui les patients échouent à donner les bonnes informations et leur discours semble donc incohérent à leur interlocuteur(3).

Cette incapacité donnerait aussi lieu aux hallucinations auditives à la troisième personne. Les patients percevraient leurs propres pensées inférant (de manière juste ou erronée) à propos des cognitions et intentions d'autrui(3).

Les schizophrènes auraient ainsi du mal à comprendre leurs interlocuteurs, et ce notamment lorsqu'il est important de comprendre et donc d'inférer les cognitions de l'autre comme c'est le cas pour les métaphores, l'ironie ou le second degré. En effet décoder le sens littéral ne suffit alors pas à comprendre ce qu'exprime la personne(3).

d) Les métareprésentations :

Il décrit sous ce terme ce qui lui semble être un mécanisme fondamental pour l'expérience consciente et qui serait déficitaire chez les schizophrènes. Il reprend ce mécanisme de LESLIE (1987). Une métareprésentation est une représentation de représentation(3).

On différencie les représentations primaires, ou de premier ordre, qui concernent l'état physique du monde (« le bébé pleure quand il a faim », « il pleut », « la banane est jaune ») des représentations de second ordre (« il croit que le bébé pleure parce qu'il a faim », « il pense qu'il pleut », « je fais comme si cette banane était un téléphone »). Les représentations de second ordre sont désignées sous le terme de métareprésentations et sont nécessaires pour toute proposition concernant un état mental et donc pour toute inférence de l'état mental d'autrui(3). Ainsi la théorie de l'esprit telle que nous l'avons définie plus haut nécessite de pouvoir utiliser le mécanisme de métareprésentations ou de métacognitions (pensées sur les pensées)(3).

Ce mécanisme serait impacté chez l'autiste dès le début de sa vie et il ne saurait jamais qu'autrui dispose d'une vie mentale. Le schizophrène, lui, verrait ce mécanisme se développer initialement plus ou moins normalement puis être impacté au cours de son développement. FRITH explique ainsi l'hétérogénéité de la présentation clinique de la schizophrénie par le moment et la manière dont est impacté ce mécanisme de métareprésentations. Le schizophrène perdrait ainsi sa capacité à inférer le contenu mental d'autrui et parfois même à se représenter son propre contenu mental. Il conserverait des acquis d'interaction sociale tels que des routines comportementales et rituelles tant qu'elles ne requièrent pas d'inférer les états mentaux d'autrui(3).

FRITH développe ainsi le fait que les trois capacités « se représenter ses propres buts », « connaître ses propres intentions » et « connaître les intentions des autres » nécessitent de pouvoir utiliser des métareprésentations. Il fait alors le lien entre ces trois domaines et les trois types d'altérations cognitives sous-jacentes aux signes et symptômes de la schizophrénie sus-décrits. Il dit ainsi : « En l'absence de conscience de ses propres buts, on aboutit à un appauvrissement du vouloir, ce qui est à l'origine des anomalies comportementales positives et négatives. En l'absence de conscience de ses propres intentions, on observe un déficit des processus de self-monitoring de haut niveau ; ce qui conduit à des troubles de l'expérience subjective de l'action. Enfin, l'altération de la prise de conscience des intentions d'autrui conduit aux idées délirantes de persécution et de référence ». Il

résume dans le tableau 1 ci-après les liens entre déficits de la prise de conscience (déficit de métareprésentations) et signes et symptômes de la schizophrénie(3).

Il insiste sur la différence entre le patient autiste et le patient schizophrène souffrant tous deux de déficits en métareprésentations/théorie de l'esprit. Le patient schizophrène ayant appris à quel point les inférences sur l'état mental d'autrui sont précieuses au quotidien continuerait ainsi à inférer les états mentaux d'autrui de manière erronée. Il continuerait aussi à faire confiance à son système d'inférence et à « sentir » que ses inférences sont justes, n'acceptant pas facilement d'être corrigé et développant des perceptions et idées délirantes. Au contraire, si le patient autiste se met à développer des capacités d'inférence par apprentissage, notamment grâce à la thérapie, il n'aura pas cette confiance erronée en son système d'inférence de théorie de l'esprit et ne développera pas de symptomatologie délirante(3).

Depuis ce livre, le modèle de FRITH a évolué au fil du temps et des articles. Nous allons maintenant nous intéresser aux autres modèles ayant été pensés. Par la suite nous reviendrons à l'« actualisation » du modèle de FRITH depuis cette description jusqu'à nos jours.

Tableau 1 : d'après le livre de FRITH « Neuropsychologie cognitive de la schizophrénie »(3)

2) L'hypothèse de la déconnexion :

En 1995 FRISTON et FRITH s'associent pour écrire une théorie concernant la schizophrénie qu'ils appellent « disconnection syndrome ». Leur théorie s'appuie sur l'idée qu'il existerait chez les patients schizophrènes une déconnexion fonctionnelle entre différentes aires cérébrales. Ils s'appuient sur des modèles physiologiques et anatomiques et les étendent au fonctionnement cognitif. Cette hypothèse pose ainsi l'idée d'une absence d'interactions à grande échelle entre les aires préfrontales et temporales, s'exprimant en une difficulté à intégrer les perceptions et les actions, ce qui aboutirait aux différents symptômes de la schizophrénie(180).

Ils s'appuient sur le modèle de FRITH de 1992. Ils insistent sur l'incapacité des cortex préfrontaux et temporaux à inhiber leurs activités respectives. Cela empêcherait l'intégration des comportements auto-induits et des perceptions générées de manière externe. Cela mènerait pour eux à la symptomatologie négative en inhibant les actions auto-induites(180).

Ils statuent sur le fait que les comportements auto-induits nécessitent une intégration de la perception pour percevoir leurs conséquences sur soi et l'environnement. Ainsi les aires motrices et les aires sensorielles doivent communiquer entre elles pour permettre cela. On retrouve donc la notion de décharges corollaires de HELMHOLTZ (1866-1962) et de déficits d'atténuation sensorielle. On arrive ainsi à l'idée que la déconnexion pourrait être à l'origine de la diminution d'actions volontaires mais aussi à la perception de stimuli autogénérés comme provenant d'une stimulation externe (hallucinations). Ils font ainsi le lien avec les troubles de l'agentivité de plus la mauvaise perception des mouvements autogénérés et l'absence d'atténuation sensorielle mènerait au syndrome d'influence. Ils intègrent à leur modèle les difficultés de reconnaissance des émotions faciales et d'après eux cela peut impliquer de la désorganisation et le délire(180).

3) Le codage prédictif ou « predictive coding » non Bayésien :

Le codage prédictif issu des théories de HELMHOLTZ (1866-1962) fait référence à un système d'inférences inconscientes concernant l'état du monde environnant, permettant d'évoluer et d'apprendre de son environnement. Il décrit comment le cerveau traite les informations sensorielles en optimisant les explications pour ces sensations. L'idée est que la perception serait construite à partir de l'interaction entre les stimuli sensoriels (bottom-up) et le savoir/les croyances préalable(s) (top-down). Une différence entre les deux mène à la formation d'une « erreur de prédiction » qui passe au niveau de hiérarchie supérieur jusqu'à être supprimée et qu'on trouve donc une explication et une prédiction valables concernant les entrées sensorielles(37,39).

Plusieurs hypothèses cognitives placent là le déficit à l'origine de la schizophrénie.

a) HEMSLEY :

En 1993 et 1994 HEMSLEY écrit des articles tentant de relier la symptomatologie schizophrénique et des difficultés de traitement de l'information. A notre sens cela entre dans les hypothèses évoquant des anomalies de codage prédictif même s'il ne le formalise pas ainsi(140,181).

Il évoque comme processus de base de la schizophrénie un affaiblissement de l'influence des souvenirs enregistrés à propos de la régularité des entrées préalables (previous input/top-down) sur la perception en cours (current perception/bottom-up). Il s'appuie notamment sur les déficits d'inhibition latente et le « Kamin's blocking effect ». Il insiste sur l'incapacité du schizophrène à prévoir un stimulus redondant et donc à l'inhiber(140,181).

Le Kamin's blocking effect est une expérience étudiant les mêmes processus que l'inhibition latente. Un stimulus A est associé à une récompense X. Par la suite on associe un stimulus B au stimulus A et la

récompense X continue à être donnée lorsque la paire A-B survient. Si on teste ce que les sujets ont appris de B, on observe qu'ils n'ont pas fait le lien entre B et X, même si B a toujours été associé à X. Les patients schizophrènes ne montreraient pas ce blocage(140,181). Nous verrons plus loin des explications concernant cet effet (cf. modèle de FLETCHER et FRITH en 2009).

HEMSLEY en arrive au fait que l'influence de l'espace et du temps sur la perception sensorielle du patient schizophrène est altérée. Ce sont d'après lui ces informations qui permettent le contrôle de l'activation du matériel mémoriel déjà encodé et la formation des attentes ou inférences selon le contexte(140,181).

Ainsi, les souvenirs seraient bien présents et utilisables mais ne le seraient pas de manière automatique et rapide pour définir le manque d'intérêt d'un stimulus entrant. On retrouve alors la notion de saillance aberrante des stimuli même si elle n'est pas encore ainsi nommée. En effet les patients échoueraient à utiliser la redondance spatiale et temporelle pour inhiber la demande de traitement de l'information des stimuli redondants(140,181).

De plus le manque d'influence du matériel déjà stocké conduirait à des conclusions hâtives de liens entre les stimuli (délire). On trouve dès cet article la notion d'inférences permettant la construction de croyances sur le monde. Il évoque aussi le biais de saut à la conclusion (JTC) comme cohérent avec son modèle(140,181).

D'après lui le fait que le patient ne puisse inférer sur ce qui va se passer va suffire à ce qu'il le perçoive comme surprenant et donc qu'il le vive comme un contenu hallucinatoire car les entrées sensorielles seraient mal structurées et trop importantes. Il fait un lien entre ces anomalies et le fait que du matériel sensoriel pourrait surgir de la mémoire à long terme car il ne serait pas inhibé par le patient(140,181).

Une désorganisation surviendrait si ce processus est plus important et la surcharge en informations donnerait lieu à une symptomatologie négative. De plus les actions basées sur ces informations étant vouées à l'échec cela mènerait à un arrêt des actions. Il le voit comme une manière de minimiser le stress car le patient présenterait une incapacité à mettre à jour sa vision du monde(140,181).

FRITH critique ces hypothèses qui étaient apparues dans les articles de HEMSLEY quelques années auparavant, dès 1992, du fait qu'elles sont insuffisantes et que l'évolution de la symptomatologie négative semble dissociée de celle des symptômes positifs(3,181).

HEMSLEY décrit le fait que la notion d'être soi (sense of self) serait impactée du fait de la moindre influence des souvenirs enregistrés (top-down) sur la perception consciente(140,181).

L'article de 2005 de HEMSLEY met à jour ce concept en validant ce qu'il proposait mais en le tournant plus vers le concept d'une mauvaise intégration du contexte, qu'il définit de manière assez floue. Il ajoute alors les déficits en cognitions sociale qu'il met en lien avec ces difficultés(142).

A notre sens l'originalité de ce modèle par rapport à celui de FRITH de 1992 est d'appuyer sur le fait que les anomalies cognitives présentes chez les schizophrènes les mènent à être supérieurs dans certaines tâches (inhibition latente, Kamin's blocking effect) par rapport aux sujets contrôles. On le retrouve plus tard pour les anomalies concernant les SPEM lorsque la trajectoire n'est pas prédictible. De plus il évoque déjà très tôt la notion d'inférences et de difficultés au niveau du codage prédictif et de l'interaction entre les processus top-down et bottom-up. Elles seront reprises comme nous allons le voir par la suite par FRITH et al.. Il échoue cependant à notre sens à fournir des explications valables et complètes des phénotypes et endophénotypes schizophréniques (cf. tableau 2).

b) KRISHNAN, KEEFE et al :

Concernant les anomalies du codage prédictif, et rejoignant en partie le modèle de HEMSLEY, nous retenons comme semblant intéressant et assez abouti le modèle de KRISHNAN, KEEFE et al de 2011. Ils suggèrent que le déficit commun à tous les schizophrènes serait un traitement temporel hiérarchique défectueux. Cela se manifesterait par des erreurs de prédiction chroniques en lien avec la mémoire ou autrement dit des déficits concernant la perception prédictive dépendante de l'apprentissage (*learning-dependent predictive perception*)(63,163).

Ils théorisent l'existence d'un modèle perceptif dérivé du modèle de mémoire temporelle hiérarchique décrit par HAWKINS et BEARDSLEE qui est un modèle de codage prédictif.

Ils supposent l'existence d'une unité basique « la micro colonne corticale ». Ces unités basiques utiliseraient toutes le même algorithme d'apprentissage et d'inférence et seraient structurées hiérarchiquement. Cette hiérarchie temporo-spatiale dépendrait de l'évolution de l'organisme et des contraintes s'y appliquant (incluant les organes sensoriels et l'environnement). Cette structure permettrait l'enregistrement d'évènements invariants qu'elle résumerait dans ses parties hautes. Par la suite le modèle serait mis à jour selon les expériences vécues. Ainsi lorsque nous interprétons le monde alentours les aires corticales supérieures compareraient en permanence les circonstances (stimuli entrants) aux souvenirs invariants pour former des attentes (ou inférences) à propos du moment à suivre. Ils décrivent ainsi une influence en top-down nécessitant des stimulations particulières pour être activée et une influence en bottom-up qui serait une cascade de stimulations sensorielles influençant la perception(63,163).

Ce qui sort (output) du modèle est dépendant de l'interaction du top-down et du bottom-up. Ainsi lorsqu'une personne est dans une situation nouvelle, les expériences ne trouvant pas d'explication seraient envoyées vers l'aire corticale supérieure jusqu'à ce qu'une explication soit trouvée(63,163). On retrouve la notion d'erreur de prédiction(37,59).

Parallèlement lorsqu'un signal en bottom-up trouve une explication dès les premières couches, c'est-à-dire qu'il est prédit avec succès, la couche corticale ne transmettrait plus à la couche corticale supérieure le signal qu'elle a reçu mais un signal qui correspond à son propre label : « je connais ce stimulus et je peux l'expliquer et le prévoir ». Ainsi la couche supérieure peut se dédier à d'autres signaux de plus haut niveau et le traitement de cette information déjà connue et prédictible reste aux niveaux inférieurs. Plus une situation est familière et plus elle est traitée par les aires de bas niveau(63,163).

Ainsi la perception serait le reflet de l'interaction entre le bottom-up et le top-down. Ce dernier interprète le bottom-up et biaise la perception vers ce qui est probable d'après ce qu'il connaît. Cela permet une économie de temps et d'énergie. Plus la couche corticale est d'un niveau élevé plus on a de chance que le signal devienne conscient(63,163).

Figure 10 D'après KRISHNAN et al.(63)

L'apprentissage perceptif aurait été défini par GOLDSTONE comme « des changements durant relativement longtemps concernant le système de perception d'un organisme lui permettant d'améliorer son habilité à répondre à son environnement et qui sont causés par son environnement ». C'est ce qui serait impacté dans la schizophrénie selon KRISHNAN et KEEFE et al., cela conduirait à une incapacité à prédire les perceptions en lien avec ce qui a déjà été appris jusqu'ici(63,163).

La schizophrénie serait donc un groupe de maladies s'exprimant d'une manière différente selon la manière dont est impacté ce système de perception prédictive dépendante de l'apprentissage. Les altérations seraient plus souvent en lien avec des déficits de haut niveau(63,163).

Ils appuient leur hypothèse sur les déficits des patients aux tâches impliquant une régulation top-down importante. Ils citent notamment la résistance aux illusions type « hollow mask » nécessitant l'action

des croyances préalables/attentes/inférences. De même les anomalies de MMN et de SPEM montreraient que les signaux en bottom-up prévalent sur les top-down(63,163).

Ils expliquent la survenue de symptômes positifs par le fait que le patient ne décèlerait pas les incohérences dans son environnement et ferait des interprétations erronées (top-down) des perceptions (bottom-up) ambiguës. Tout cela mènerait à des représentations internes du monde (inférences concernant le monde) biaisées et fausses(63,163).

Le système sus-décrit permettrait en effet d'accélérer le traitement des informations sensorielles et de les compléter en fonction du contexte. Un mauvais fonctionnement en top-down mènerait chez les patients schizophrènes à une perception erronée et mal contextualisée. Le problème étant alors qu'une mauvaise perception mène à un mauvais apprentissage. Ainsi les fois suivantes le système utilisera les informations erronées qui ont été enregistrées et générera de mauvais apprentissages, et ainsi de suite... Cela conduirait selon les auteurs au développement du délire et des hallucinations(63,163).

Figure 11 Tirée de KRISHNAN, KEEFE et al. (63,163)

On comprend donc que plus tôt le système serait impacté plus grands seraient les déficits secondaires. Ils expliquent ainsi l'apparition des déficits de rapidité de traitement et des déficits d'apprentissage et de mémorisation verbale et visuelle(63,163).

Pour eux les déficits concernant ce système mèneraient également au biais cognitif de saut à la conclusion (JTC), ce serait par la suite la base du/des délire(s) et des hallucinations. En effet, les difficultés à interpréter les perceptions, en lien avec des sollicitations répétées de l'environnement, mèneraient à conclure de manière hâtive avec des éléments internes. Ainsi apparaissent de mauvaises interprétations qui s'accumulent et servent de base aux interprétations (inférences) suivantes. Le patient se déconnecte petit à petit du monde environnant et favorise ses interprétations internes malgré les stimuli externes. De manière adaptative le top-down déficient prendrait le dessus sur le bottom-up(63,163).

De même, ils tentent d'expliquer la désorganisation dont les troubles de la pensée et du langage. L'absence d'inférences de haut niveau efficaces conduirait à les remplacer par des inférences de bas niveaux plus partielles et inefficaces concernant les buts(63,163).

Ils expliquent aussi les difficultés à reconnaître les émotions sur les visages. Les processus en top-down orientant moins les sensations (bottom-up) vers la reconnaissance de visage, les patients identifieraient moins bien les visages ainsi que les émotions qu'ils présentent (moins recherchées car moins de top-down). Il en serait de même pour la prosodie. Etant données les difficultés ressenties par les patients pour tisser des liens sociaux mutuellement intéressants, ils s'isoleraient et développeraient petit à petit des difficultés plus grandes concernant les cognitions sociales(63,163).

De même leur modèle explique la symptomatologie négative. En effet, étant incapables de construire un modèle interne concernant les gens (théorie de l'esprit) et le monde environnant qui soit efficace les patients verraient leurs interactions sociales et leur volition s'éteindre. Ils corréleraient ainsi les résultats des MMN aux cognitions sociales(63,163).

Concernant les déficits neurocognitifs, leurs auteurs indiquent que leur modèle explique les déficits de rapidité de traitement. De plus les prédictions (inférences) serviraient à orienter l'attention, leur absence l'impacterait donc. Par ailleurs, ce modèle suppose que les patients schizophrènes intègrent moins bien le contexte ; cela suggère que les patients peuvent moins prévoir les sensations et sont donc noyés dans un flot de perceptions inadéquates (saillance aberrante des stimuli). En présence de ressources psychiques limitées cela mènerait à un encodage moins efficace et donc à des troubles de la mémoire à long terme(63,163).

Ce modèle nous semble plus satisfaisant et intégratif que le précédent. Il nous semble expliquer de manière plus intégrative les phénotypes et les endophénotypes de la schizophrénie sus-décrits. Nous le reverrons à travers notre tableau (cf. tableau 2). Il n'explique cependant pas d'après cet article spécifiquement le syndrome d'influence qui est pourtant le signe qui semble être le plus spécifique de la schizophrénie.

Ainsi ces modèles que nous avons classés dans la catégorie du codage prédictif non Bayésien nous semblent poser des hypothèses intéressantes et importantes mais semblent échouer à prendre en compte l'ensemble des phénotypes et des endophénotypes schizophréniques sus-décrits.

4) La dysmétrie cognitive :

En 1998, 1999 et 2000 ANDREASEN écrit trois articles à propos de ce qu'elle appelle la « dysmétrie cognitive ». Elle tente elle aussi d'éliciter le processus cognitif déficitaire commun à tout patient schizophrène(10,47,182).

Elle s'appuie pour sa définition sur les déficits cognitifs tels que les fonctions exécutives (fluence verbale), les mémoires, l'attention, les émotions, les habiletés sociales, et l'activité motrice avec le NSS. La dysmétrie cognitive serait un déficit cognitif de bas niveau qui s'exprimerait par une difficulté à traiter, prioriser, récupérer et exprimer l'information. Elle aurait choisi le terme de dysmétrie car en grec « dys » signifie mauvais et « metron » signifie mesure, modération. Cette dernière s'exprimerait par une perte de la fluidité avec laquelle les séquences complexes de pensée et d'action se coordonnent. Elle serait issue d'une incapacité à séquencer les différentes composantes de l'activité mentale entre elles. Elle impacterait toutes les capacités cognitives habituelles sus-citées(10,18,47,182).

Elle utilise le mot de « lathoménologie » pour signifier qu'elle s'intéresse aux processus sous-jacents expliquant la symptomatologie et non aux symptômes(10,18,47).

D'après elle ce déficit donnerait lieu aux hallucinations, au délire, à la désorganisation de la pensée, du langage et du comportement, à l'alogie, la diminution des affects, l'aboulie, l'anhédonie, les difficultés attentionnelles et la catatonie. La dysmétrie cognitive ferait perdre au patient schizophrène la capacité à discerner le soi du non-soi, l'important du trivial, à supprimer les stimuli de la conscience (atténuation sensorielle et saillance aberrante des stimuli) et à se monitorer(10,18,47,182).

Elle suppose des points cérébraux clefs à l'origine de ce déficit : le cortex préfrontal (lieu des fonctions de haut niveau), le thalamus (porte d'entrée et de filtre des stimuli), le cervelet (fonctions motrices et cognitives). C'est principalement la connectivité entre ces points clefs qui serait impactée. Elle appelle ce circuit le CCTCC (Cortico-cerebellar-thalamic-cortical circuit) (10,18,47,182).

Elle suggère de nombreuses possibilités pouvant expliquer leur lésion fonctionnelle et/ou anatomique dans la schizophrénie. Elle pose ainsi la possibilité d'étiologies multiples. Elle construit un modèle de travail que nous avons reproduit ci-après (figure 12)(10,18,47).

Elle insiste sur le fait que la schizophrénie serait une mauvaise régulation de l'information dans le cerveau mais ne va pas plus loin dans son hypothèse. Elle met en lumière notamment le fait que le travail de FRITH pourrait être une bonne piste pour identifier le processus cognitif sous-jacent à la schizophrénie(10,47).

Figure 12 : modèle de travail d'ANDREASEN en 1999 et 2000(10) reproduit de l'article de PERETTI et CHOPIN(18)

Il nous semble que, plutôt qu'être une hypothèse en soi, ce modèle définisse un cadre de travail pour les personnes voulant définir un modèle intégratif et le processus cognitif fondamental qui serait à l'origine de la schizophrénie.

5) Les troubles de la conscience auto-noétique :

A partir du début des années 1990 DANION écrit concernant la mémoire chez les patients schizophrènes. Dans les suites d'ANDREASEN, il établit une théorie concernant un déficit qui serait à l'origine des troubles schizophréniques. D'après lui le déficit évoqué serait situé à un niveau cognitif supérieur que ce que décrit ANDREASEN (cf. figure 12 et figure 13)(183). Il s'agit pour lui d'un déficit de la conscience auto-noétique.

Pour mieux comprendre il nous faut définir la mémoire épisodique en tant que capacité à se représenter un événement spécifique localisé dans l'espace et le temps. On la différencie donc de la mémoire sémantique (généralités concernant le monde)(73).

La conscience auto-noétique est la capacité à se souvenir à propos de soi. Elle est au cœur de la mémoire épisodique. Elle permet de se souvenir et de se projeter dans le futur personnellement. Elle permet donc la mémoire autobiographique. Elle est donc particulièrement importante pour une construction du soi(73,184). Le terme de « noétique » se réfère au fait d'avoir conscience d'une familiarité, d'avoir la sensation de savoir. La conscience noétique serait préservée(73,184).

Les troubles de la conscience auto-noétique seraient pour lui la voie finale commune d'un défaut d'une fonction cognitive générale ou de plusieurs fonctions spécifiques (rapidité de traitement, attention, perception, mémoire, langage, fonctions exécutives). Ce défaut induirait ou reflèterait l'altération de processus stratégiques contrôlés tels que la mémoire de travail par exemple(18,183,184). (figure 13)

Les déficits en mémoire auto-noétique conduiraient à un déficit de construction de soi et donc de la conscience de soi(73,184). Ainsi le patient n'ayant pas conscience de lui-même n'aurait pas de but et donc pas de volonté. Ils expliqueraient ainsi les anomalies au niveau du comportement et des affects allant jusqu'à la désorganisation. On explique également ainsi certains symptômes négatifs. De plus cela expliquerait les déficits en cognition sociale et le retrait social. De même l'absence de construction de souvenirs impacte l'apprentissage dans les relations interpersonnelles (et donc la théorie de l'esprit ?)(18,183,184).

DANION et al. expliquent aussi l'apparition d'hallucinations par des déficits de conscience auto-noétique. De plus certaines intuitions délirantes seraient en lien avec des faux souvenirs/fausses reconnaissances (étant donnée la persistance de la conscience noétique)(18,183).

Il décrit des défauts de mémoire contextuelle et donc d'intégration du contexte en lien avec ce déficit(73,184).

Ainsi les troubles de la conscience auto-noétique tentent de coller à la phénoménologie et tentent d'être au plus près de l'expérience du patient s'intéressant à des expériences à la première personne. Une notion qui semble intéressante est la différence qui est faite entre « se rappeler » (« remember ») et « savoir » (« know »). Les patients schizophrènes garderaient une capacité préservée à reconnaître ce qui leur est familier (« savoir »/« know », implicite) mais seraient en difficulté pour récupérer les informations de manière explicite (« se rappeler »/« remember »)(73,184,185). Ils auraient plus de fausses reconnaissances que les sujets « sains »(18,184).

Cependant dans ses articles DANION explique que les difficultés concernant la mémoire auto-noétique seraient en lien avec des déficits d'encodage. Les patients seraient capables d'effectuer les tâches de rappel et d'encodage correctement uniquement sur stimulation externe. Les déficits qu'il décrit seraient donc issus d'une difficulté d'auto-initiation d'action et donc en lien avec des déficits de niveau inférieur. Il fait d'ailleurs le lien avec une difficulté des patients schizophrènes à attribuer l'origine d'un stimulus(18,73,184).

Ce modèle nous semble intéressant intellectuellement et notamment car il semble permettre d'expliquer une certaine symptomatologie autour de la conscience de soi. Il ne nous semble cependant pas être le processus à l'origine des troubles mais plutôt une conséquence des déficits cognitifs de

niveau inférieur tels qu'étudiés dans les autres modèles. D'ailleurs on comprend difficilement comment il explique la symptomatologie positive et notamment le syndrome d'influence qui n'est pas évoqué. Plusieurs articles ont d'ailleurs été écrits à ce sujet par BERNA et al. ; ils sont intéressants mais plus ciblés concernant les troubles schizophréniques ; ils semblent avoir abandonné l'idée d'expliquer l'ensemble de la symptomatologie par les troubles de la conscience auto-néotique(119).

Figure 13 à propos du modèle de DANION issue de l'article de PERETTI et CHOPIN(18)

6) De la théorie de l'esprit aux anomalies d'intégration du contexte :

Au cours des années 1990 émerge l'hypothèse d'anomalies d'intégration du contexte comme étant un élément clef de la pathologie schizophrénique.

Le contexte est défini par COHEN et SERVAN-SCHREIBER en 1992 comme une information importante maintenue à l'esprit de manière à pouvoir ajuster une réponse comportementale de manière adaptée(57,186).

On retrouve notamment les travaux de HARDY-BAYLE, SARFATI et al. qui évoquent le déficit d'intégration du contexte comme central dans la schizophrénie et à la base des déficits en théorie de l'esprit.

Ils démontrent tout d'abord la présence spécifique de déficits en théorie de l'esprit chez les patients schizophrènes. Ils s'appuient pour cela sur des bandes dessinées dont le patient doit deviner la suite selon l'intention qu'il infère au personnage(22,187-190).

Ils relient ces déficits à la désorganisation et les définissent comme un marqueur état de la pathologie. Ils objectivent par ailleurs l'importance de l'efficacité intellectuelle globale pour compenser ces déficits(22,187-189).

Ils expliquent aussi par les déficits en théorie de l'esprit les symptômes positifs de premier rang, les difficultés en compétences sociales et la symptomatologie négative, dont l'isolement social.

Ils s'appliquent à démontrer que ce qui serait crucial pour développer des inférences concernant le contenu mental d'autrui, et donc ses intentions, serait l'intégration du contexte(22,187-189,191-193).

En effet ils reprennent l'idée, déjà présente chez FRITH, qu'un patient schizophrène interprète un stimulus ambigu, non pas selon le sens le plus probable selon le contexte, mais bien selon le sens le plus probable concernant le stimulus lui-même(3,189,190,193). Ainsi FRITH utilisait l'exemple du mot « grève ». Même s'il est utilisé dans une phrase où le contexte fait qu'on l'associerait avec le mot « sable » (« Il s'allonge sur la grève. »), si on demande au patient le sens du mot ou si on lui demande d'associer ce mot avec un autre, il l'associera de manière spécifique au mot « syndicat ». Il se réfère alors au sens du mot qui lui paraît le plus probable de manière absolue(3).

Un autre exemple est celui de la bande dessinée de l'homme dans sa prison (figure 14). L'homme dans sa prison lime les barreaux de sa cellule (première image), puis il enlève les barreaux de sa cellule (deuxième image), puis il va vers son lit (troisième image). On présente alors comme quatrième image au choix : une où l'homme va sur son lit prendre ses draps et faire des nœuds à son drap (bonne réponse) ; une où il va vers son lit et appelle (réponse absurde) ; une troisième où il va vers son lit et se couche (réponse de plus grande fréquence d'usage : quand on va vers son lit le plus souvent c'est pour s'y allonger et dormir). Les sujets contrôles trouvent toujours la bonne réponse. Les patients schizophrènes se trompent de manière significative. Quand il se trompent ils choisissent de manière préférentielle la troisième image et donc la réponse par fréquence d'usage, la plus probable de manière absolue(189,190).

Figure 14 : L'homme de la prison ; première ligne l'histoire de base, ligne suivante les trois possibilités proposées.

On retrouve aussi la tâche de Anne et Sally reproduite ici (figure 15) et beaucoup utilisée concernant les troubles autistiques. Un personnage (Anne) fait une farce à un autre (Sally) en transférant à son insu un objet d'un panier vers une boîte. Le sujet test est averti de la réalité : l'objet est désormais dans le panier. Les patients schizophrènes, comme les patients autistes, échouent au fait d'inférer correctement l'état de pensées de Sally. Ils sont incapables d'attribuer à autrui une croyance fautive et non conforme à la réalité qu'ils connaissent. Ils diront de manière significative que le personnage dupé (Sally) croit (sait) que l'objet est dans la boîte(187).

Figure 15 : Sally et Anne

Les auteurs relient cette mauvaise intégration du contexte à une absence d'augmentation du potentiel N400 lors d'une phrase surprenante en fonction du contexte et de l'intention sous-jacente(190).

BARCH et al. complètent cette étude de l'influence de la mauvaise prise en compte du contexte par les patients schizophrènes. Ils objectivent dans leurs travaux cette particularité du patient schizophrène. Ils insistent sur le fait que l'intégration du contexte nécessite une utilisation de la mémoire de travail pour prendre en compte les expériences précédentes et orienter une action en conséquence. Ainsi pour eux les déficits en fonctions exécutives, mémoire de travail, attention et inhibition, peuvent être compris comme des déficits concernant le traitement du contexte. On arrive ainsi à la notion de persévérance et de désorganisation comportementale et de la pensée(57).

Les recherches de BARCH et al. se sont depuis orientées de manière plus spécifique du côté des troubles cognitifs et des troubles de l'apprentissage chez les patients schizophrènes(56,194).

Ce modèle semble limité dans son explication de l'ensemble des phénotypes et des endophénotypes. Les limites semblent être notamment du fait que seules les tâches contextuelles nécessitant un contexte interactif sont impactées de manière significative(186,193). Toutefois, ce modèle a permis d'avoir pointé des déficits d'intégration du contexte spécifiquement présents chez les schizophrènes et qui peuvent être pris en charge par remédiation cognitive(190).

7) La saillance aberrante des stimuli :

a) KAPUR en 2003 :

Comme nous l'avons déjà vu, en 2003 KAPUR écrit concernant un modèle qu'il nomme la « saillance aberrante des stimuli ». Il fait le lien entre les anomalies dopaminergiques traitées par les médicaments et la symptomatologie schizophrénique(69).

La dopamine aurait pour rôle de donner une saillance motivationnelle aux stimuli. Dans la psychose il y aurait une dérégulation dopaminergique (marqueur état), d'où l'efficacité des antipsychotiques qui sont des antagonistes dopaminergiques (des récepteurs D2 pour la plupart)(69).

Ainsi la saillance aberrante des stimuli conduirait le patient à remarquer des stimuli habituellement sans signification particulière. Le fait d'en remarquer de plus en plus conduirait à une sensation d'anxiété et d'impasse, menant à devoir faire des liens entre ces différents stimuli. Ainsi se formerait le délire et apparaîtraient les hallucinations. Les hallucinations seraient des perceptions internes amplifiées, et exagérées de manière aberrante. Elles seraient issues des sensations internes et des souvenirs(69).

Il s'appuie ensuite sur le fait que les biais cognitifs tels que le saut à la conclusion (JTC), les déficits d'attribution et les déficits en théorie de l'esprit, en interaction avec la saillance aberrante des stimuli, donneraient lieu aux différents troubles et notamment les difficultés sociales et le repli(69).

Ainsi la psychose serait pour lui l'interaction entre des stimuli en bottom-up aberrants et des processus neuropsychologiques particuliers en top-down. Ainsi le délire serait issu de processus en top-down tendant à expliquer les expériences anormales du patient. Il explique ainsi le fait que le délire ait un sens particulier pour le patient : il est issu du patient et tend donc vers les sujets importants pour ce dernier. Il insiste sur le fait que le délire, une fois ancré comme schéma explicatif du monde, doit être pris en charge par la psychothérapie. En effet, même s'il peut être mis entre parenthèses par les antipsychotiques, une fois construit il persiste(69).

KAPUR fait une différence qu'on ne retrouve pas dans la notion de saillance aberrante des stimuli actuelle. Il insiste sur le fait cette saillance aberrante différerait des difficultés d'inhibition(69).

A défaut de fournir une explication intégrative de la schizophrénie, le modèle de la saillance aberrante des stimuli est aujourd'hui reconnu comme un des mécanismes clefs de la pathologie psychotique et donc schizophrénique. On le considère cependant à ce jour comme un marqueur trait de la schizophrénie et du spectre schizophrénique, notamment en lien avec les déficits d'inhibition des stimuli, et moins comme un modèle cognitif à part entière(8,48,78).

Depuis, de nombreux modèles cognitifs de la schizophrénie l'intègrent dans leurs explications du développement de la pathologie schizophrénique. On retrouve notamment celui de HOWES et MURRAY(7), celui de SARIN et WALLIN(61) et celui VAN OS et KAPUR(8) (proche de celui de HOWES et MURRAY et que nous ne détaillerons donc pas ici).

b) HOWES et MURRAY en 2014 :

Dans leur modèle HOWES et MURRAY insistent sur le fait que la saillance aberrante des stimuli, et donc les anomalies dopaminergiques dans la schizophrénie, serait favorisée par tous les types de stress (de la grossesse au premier épisode psychotique). Ainsi cela constituerait une sensibilisation à la psychose (hallucinations et délire). Comme dans le modèle original de KAPUR des schémas cognitifs biaisés seraient nécessaires. Ils évoquent notamment la surévaluation de la menace en lien avec les stress précédents. Le développement de la pathologie surviendrait suite à l'incapacité des patients schizophrènes à inhiber une saillance aberrante tournée vers les stimuli auto-induits. Pour eux les difficultés d'attribution seraient une conséquence de la saillance aberrante des stimuli(7).

De plus, la dérégulation dopaminergique empêcherait un codage correct des récompenses par le biais d'erreurs de prédiction trop peu précises et donc l'apprentissage. Cela mènerait à la symptomatologie négative(7).

c) SARIN et WALLIN en 2014 :

Ce modèle mixe la saillance aberrante des stimuli et les explications cognitives de haut niveau, telles que celles des modèles de BECK et al. pour tenter d'expliquer les phénotypes schizophréniques(61).

Ils donnent une explication similaire à celle du modèle de KAPUR concernant la symptomatologie positive. Ils proposent le fait que le développement des symptômes psychotiques est dépendant de la saillance aberrante des stimuli, et de l'explication qui en est faite en lien avec les biais cognitifs suivants(61) :

- Le biais de saut à la conclusion,
- La surévaluation de la menace,

- Un niveau de pensées défaitistes plus élevé,
- Un biais d'externalisation,
- Un biais contre les preuves infirmantes.

Ils ajoutent aussi la notion de métareprésentations(61).

Ils expliquent les symptômes négatifs par des biais cognitifs de haut niveau tels que(61) :

- Une faible attente en lien avec la stigmatisation
- Une faible anticipation du plaisir
- Une faible anticipation de la réussite

La désorganisation est expliquée en termes de difficultés des fonctions exécutives à planifier et inhiber les actions en cas de stress(61).

Ces modèles nous semblent trop partiels (cf. tableau 2) et requérant des anomalies de trop haut niveau cognitif pour être satisfaisants. On remarque cependant que HOWES et MURRAY intègrent la précision des erreurs de prédiction, sur laquelle nous reviendrons plus loin, et qui nous semble être un point clef concernant la modélisation cognitive de la schizophrénie.

8) Codage prédictif ou « Predictive coding » Bayésien :

a) Définition :

D'après FRISTON, depuis FRITH on note un changement de paradigme accepté par la plupart des neuroscientifiques. En effet, le cerveau est aujourd'hui vu comme un organe générant des hypothèses concernant le monde environnant qui sont vérifiées à l'aide des preuves sensorielles. On en revient ainsi à la vision de HELMHOLTZ (1866-1962), que nous avons déjà évoquée, des inférences inconscientes et du codage prédictif. Cette hypothèse depuis été formalisée à l'aide d'une approche s'appuyant sur les inférences Bayésiennes. Ces inférences concernent ce qui provoque les sensations et le modèle Bayésien étudie aussi la manière dont ces inférences induisent des croyances et des comportements(37,39,59,78).

Pour rappel, le codage prédictif décrit la manière dont le cerveau traite les informations sensorielles en optimisant les explications pour ces sensations. Dans ces modèles, les hauts niveaux de la hiérarchie génèrent des prédictions à propos des représentations des niveaux inférieurs(top-down). La différence entre ces prédictions et les représentations de niveau inférieur donne lieu à des « erreurs de prédiction » (cf. figure 16). C'est l'échange entre les différentes couches hiérarchiques d'erreurs de prédiction et de réponses à ces erreurs qui permet à la fin de les supprimer et de trouver une explication satisfaisante aux entrées sensorielles. Cela permet aussi de former une croyance afin de prévoir les entrées sensorielles à venir. Les croyances (« prior beliefs ») à propos du monde sont donc constamment mises à jour à l'aide des entrées sensorielles(37,39,59,78).(cf. figure 17)

Figure 16 issue de l'article de FRISTON de 2016(37)

Le terme de « Bayésien » se réfère au fait que les neuroscientifiques, pour la plupart, s'appuient sur l'idée que le cerveau est un organe statistique. Ils utilisent comme référence le théorème que BAYES a formulé en 1763 pour définir à quel point une croyance préalable (prior belief) peut être modulée par l'expérience sensorielle(39). Cette théorie mathématique est issue des statistiques et permet des modélisations computationnelles permettant de vérifier les théories cognitives(37,39,59,78).

Une des hypothèses concurrentes est l'érotétique mais nous nous contenterons ici de la citer car très peu d'articles ou de modèles à son propos ont été retrouvés, contrairement au système Bayésien(123,195).

b) Les modèles intégratifs de la schizophrénie s'appuyant sur le codage prédictif Bayésien :

Des modèles cognitifs intégratifs s'appuient sur ces hypothèses du fonctionnement cérébral afin de fournir des explications concernant les phénotypes et endophénotypes schizophréniques. D'après notre recherche, les modèles les plus aboutis font partie de l'évolution du modèle de FRITH (FLETCHER et FRITH en 2009 ; ADAMS, FRISTON et FRITH en 2013)(39,59,78) et de l'évolution du modèle de la déconnexion de FRISTON (FRISTON 2016)(37). Ils seront présentés dans des parties spécifiques concernant l'évolution de ces modèles.

Nous noterons dès à présent que ce qui semble être impacté d'après ces modèles est la précision des « erreurs de prédiction », et donc la confiance que l'on peut avoir en elles et l'influence que cela peut avoir sur l'ensemble du système d'inférence Bayésien. Ainsi la question résiderait sur l'équilibre délicat entre la précision des croyances préalables (prior beliefs/top-down) et celle des preuves sensorielles (sensory evidence/bottom-up). La précision est ici vue comme l'inverse de la variance ou de l'incertitude(37,39,59,78).

c) JARDRI et al. en 2017 :

Nous nous contenterons de citer le modèle des inférences circulaires de JARDRI et al. qui reprend l'idée du fonctionnement Bayésien en lui ajoutant une subtilité : le fonctionnement ne serait pas hiérarchique de manière directe. D'après eux les inférences et les entrées sensorielles se réverbèreraient de manière circulaire dans le système de traitement, notamment chez les patients schizophrènes. Ainsi une entrée sensorielle pourrait être prise en compte plusieurs fois et le système pourrait la considérer à chaque fois comme une nouvelle information à traiter. Ceci fausserait donc l'intégration des informations et pourrait avoir une incidence clinique. Les patients présentant surtout des symptômes positifs auraient des boucles d'inférences ascendantes et ceux présentant de plus graves symptômes négatifs auraient des boucles descendantes. Les deux sortes de boucles seraient reliées aux symptômes de désorganisation.

Ce modèle nous semble être trop pointu d'un point de vue computationnel et mathématique pour l'intégrer de manière plus significative dans notre travail de thèse. Il est de plus très récent. Il nous semblait toutefois important de le citer étant donné que cela pourrait à terme avoir une importance clinique(54,147).

9) Le concept d'action orientée vers un but :

On retrouve une modélisation cognitive intégrative de la schizophrénie avec comme hypothèse de base un déficit d'action orientée vers un but. Ce modèle est entre autres issu des concepts de FRITH de 1992. Nous avons retrouvé notamment deux articles de RINALDI et LEFEBVRE de 2014(196) et 2016(197) qui évoquent un tel modèle.

« L'action orientée vers un but fait référence aux comportements qui permettent, à partir de la formulation d'un objectif, d'élaborer un plan d'action et de sélectionner les comportements qui permettront d'atteindre l'issue espérée. » Elle pourrait être volontaire ou involontaire. Elle serait considérée comme volontaire lorsqu'elle n'est pas déclenchée uniquement par un stimulus externe. On définit ainsi la notion d'Action Volontaire Orientée vers un But (AVOB). Elle est de haut niveau

cognitif et nécessite l'utilisation des fonctions exécutives. Elle demande la mise en place d'une prise de décision concernant les modalités de mise en place de l'action et donc un calcul de probabilités par rapport à l'issue attendue (inférences). Elle est aussi dépendante de la formulation de buts et de plans qui s'inscrivent dans un contexte et qui produisent des représentations s'articulant autour. Tout cela nécessiterait donc de combiner des éléments de codage à la fois perceptifs et moteurs(196,197).

Ces théories s'appuient notamment sur le self-monitoring et les métareprésentations. On retrouve ici le schéma de FRITH concernant les actions (cf. figure 9)(196,197).

On définit deux mécanismes concernant la prise de conscience de ses propres actions : un mécanisme prédictif et un mécanisme rétrospectif. Dans le premier on prévoit les conséquences de son action ; dans le second on infère rétrospectivement que son action était à l'origine de l'effet perçu. Les patients schizophrènes souffriraient de déficits concernant la composante prédictive (liée significativement à la symptomatologie positive) ; ils auraient par ailleurs une composante rétrospective accrue en laquelle ils auraient une confiance excessive. Ils auraient ainsi tendance à attribuer de manière exagérée les actions à des événements externes (déficits d'attribution). Cette difficulté à prédire ses actions et celles des autres mènerait à une confusion entre soi et le monde et donc à l'apparition d'hallucinations et de délire avec une composante de désorganisation(196,197).

Cela serait associé à des troubles du sens de l'effort. LAFARGUE différencie le sens de l'effort à fournir du sens de l'effort fourni. Le premier est absent de manière significative chez les patients schizophrènes présentant des symptômes de premier rang. Cela renvoie aux déficits de prédiction et le tout permet d'expliquer le syndrome d'influence(130,196,197).

On trouve dans cette théorie concernant les difficultés à s'orienter vers un but une explication à la désorganisation et aux déficits d'attention orientée (motivée). De même la fluence verbale serait impactée par ces déficits(196,197).

Le lien est ensuite fait avec la symptomatologie négative et la désorganisation. Les patients présenteraient un déficit d'initiation de l'action mais aussi des difficultés à choisir d'agir ou non. Ainsi, stimulé par son environnement externe, le patient schizophrène agirait, pour éviter de rester ambivalent. Cela renvoie à la notion que le patient schizophrène aurait du mal à gérer l'incertitude (difficultés d'inférences ?). Ils évoquent le fait que le patient aurait du mal à mettre à jour les informations. Cela nous renvoie aux notions que nous reverrons ultérieurement dans l'altération du fonctionnement Bayésien(196,197).

Les patients à forte symptomatologie négative présenteraient des difficultés à évaluer le coût de l'effort en rapport au rendement attendu (avec une surévaluation du coût de l'effort). Ils sélectionneraient donc moins les tâches demandant un effort important. Cependant d'après ces articles ils garderaient une évaluation de la récompense intacte (cette notion est contredite par certains des articles que nous avons lus et rapportés). Ils expliquent ainsi la symptomatologie négative et le syndrome amotivationnel(196,197).

Les auteurs font le lien entre ces déficits de l'AVOB et une « déconnexion fonctionnelle », notion pouvant faire évoquer la déconnexion de FRISTON sans toutefois la nommer. Ils nomment les anomalies de copies d'efférence comme importantes pour leurs hypothèses.

D'après eux une rééducation serait possible par l'ajout de stimuli externes notamment au quotidien pour le patient(196,197).

Ce modèle nous semble intéressant du point de vue de l'étude et de la rééducation de symptômes spécifiques (par la mise en place de plus de stimuli externes par exemple) mais nous semble échouer à être suffisamment intégratif (cf. tableau 2) malgré l'objectif premier des auteurs, probablement du fait du haut niveau cognitif évoqué(196,197).

10) Les actualisations du modèle de FRITH :

Depuis 1992 de nombreux articles ont été écrits par FRITH et al. à propos de ce modèle. Nous allons tâcher de reprendre ces actualisations par ordre chronologique.

a) CORCORAN et FRITH en 1995, théorie de l'esprit et self-monitoring :

CORCORAN et FRITH écrivent à propos de ce modèle en se focalisant sur les déficits en théorie de l'esprit. Ils les relient de manière spécifique à la symptomatologie négative, aux symptômes délirants et à la symptomatologie hallucinatoire associée. Ils échouent à la relier à la désorganisation.

Ils insistent sur le fait que les déficits en self-monitoring expliquent surtout les expériences de passivité (syndrome d'influence, automatisme mental). Ils appuient l'idée que les déficits en théorie de l'esprit seraient un marqueur état plutôt qu'un marqueur trait de la pathologie schizophrénique(178). Dans un second article en 1997 ils relient cependant les déficits en théorie de l'esprit à l'ensemble des symptômes de premier rang et les définissent de nouveau comme un marqueur trait(198).

b) FRISTON et FRITH en 1995, la déconnexion :

FRISTON et FRITH décrivent l'hypothèse de la « déconnexion » vue plus haut et sur laquelle nous reviendrons plus loin. Cette théorie s'appuie sur les difficultés des patients schizophrènes à intégrer leurs sensations auto-induites et les perceptions d'origine externe(180).

c) FRITH et al en 2000, le « forward model » :

FRITH et al. se concentrent sur le délire d'influence et le relient à des déficits de conscience de l'action et donc de self-monitoring. Ils reviennent sur la notion que pour réaliser une action il est important de pouvoir en prévoir les conséquences (« forward model ») afin de pouvoir s'assurer de la réussite de l'objectif et d'ajuster le mouvement le cas échéant.

Il apparaît ici la notion que l'on ressent la prévision de la position du membre en conséquence de l'action plutôt que la position du membre à un instant donné.

Ils s'appuient sur l'exemple de « la main anarchique » en neurologie et différencient le syndrome d'influence de ce syndrome où la main agit en dehors du contrôle du patient. En effet dans le syndrome de « la main anarchique » le patient a conscience que sa main effectue des mouvements en dehors de son contrôle et en dehors de ses buts personnels et cherche alors à les contrôler avec son autre main. Son modèle de prédiction fonctionne mais les lésions neurologiques font que les signaux devant inhiber le mouvement ne sont plus transmis. Le patient souffrant de syndrome d'influence présenterait des déficits concernant ce système de prédiction. Il pourrait prévoir ce qu'il y a à faire, comment le faire et vérifier que le but est atteint. Il ne ressentirait cependant pas la prédiction de l'état final désiré. Ses sensations passeraient alors de l'état de début de l'action à l'état de l'action finie sans qu'il n'ait la sensation d'avoir contrôlé son action.

Les patients schizophrènes auraient de plus des difficultés à corriger rapidement leurs mouvements (on trouve ici une explication aux NSS). FRITH et al. évoquent la notion d'atténuation sensorielle, absente chez les patients schizophrènes. Ils expliquent ainsi que certains stimuli ne sont pas atténués alors qu'ils ne sont pas/plus utiles ni intéressants à un moment donné (saillance aberrante des stimuli).

Ils étendent par la suite ces modèles à toute tâche mentale nécessitant de prévoir les conséquences de son action et donc aux cognitions(118).

d) *BLAKEMORE et FRITH en 2000, self-monitoring, atténuation sensorielle et symptomatologie positive :*

La même année et dans la suite du précédent article, BLAKEMORE et FRITH insistent sur l'importance du self-monitoring, et donc du monitoring de la source, dans la symptomatologie hallucinatoire et du syndrome d'influence. Ils s'appuient sur les principes d'atténuation sensorielle et de copies d'efférences qu'ils relient au self-monitoring.

L'atténuation sensorielle permettrait, en prévoyant les sensations que doivent procurer une action, de discriminer quelle est la source à l'origine des stimuli. Il semble intéressant de noter que ce mécanisme explique qu'on ne puisse pas s'auto-chatouiller. Ils démontrent que celui-ci est absent chez les patients éprouvant un syndrome d'influence ou des hallucinations auditives.

Ils dissocient alors la notion de self-monitoring de la schizophrénie et montrent que ce concept serait valable pour tout patient expérimentant des hallucinations auditives et/ou un syndrome d'influence. Ils ne statuent pas sur le fait qu'il s'agisse d'un marqueur trait ou état. Ils font le lien avec les déficits d'inhibition des patients schizophrènes et notamment la diminution du PPI(134).

e) *JOHNS, FRITH, et HEMSLEY et al en 2001, déficits en self-monitoring :*

Ils objectivent des troubles de self-monitoring chez les patients schizophrènes mais échouent à les relier à une symptomatologie particulière(199).

f) *PICKUP et FRITH en 2001, les déficits en théorie de l'esprit : un déficit à part entière :*

PICKUP et FRITH objectivent le fait que les déficits en théorie de l'esprit des patients schizophrènes ne sont pas en lien uniquement avec des baisses de QI et des fonctions exécutives, notamment une résolution de problème déficiente. Il existerait bien un déficit spécifique en théorie de l'esprit chez les patients schizophrènes. Ce déficit serait un marqueur état de la pathologie présent lorsque les patients présentent des troubles du comportement. Il ne serait pas lié au syndrome d'influence. Les déficits en théorie de l'esprit seraient pour eux liés à la désorganisation et aux symptômes négatifs. Ils suggèrent que les déficits en théorie de l'esprit, plus subtils, présents chez les patients présentant simplement des signes positifs (délires, hallucinations), sans symptomatologie de désorganisation ou négative, pourraient être compensés par les capacités exécutives de ces derniers. Ils suggèrent que l'âge d'apparition de la schizophrénie influe sur la manière dont la théorie de l'esprit est impactée. Plus elle serait impactée tôt dans le développement et plus la symptomatologie serait d'ordre négative (autistique)(114).

g) *FRITH en 2004, la théorie de l'esprit en lien avec les notions d'implicite et d'explicite :*

FRITH fait un point sur la théorie de l'esprit dans la schizophrénie. Il reprend l'idée que la théorie de l'esprit est impactée chez le schizophrène mais pas inexistante comme chez l'autiste, cela conduirait à la symptomatologie positive, délirante. Les inférences concernant les états mentaux d'autrui auraient bien lieu mais seraient erronées. Il insiste sur le fait que des études ont depuis fait le lien entre les déficits en théorie de l'esprit et la symptomatologie négative. Il décrit un lien plus ténu mais existant entre symptomatologie positive et théorie de l'esprit(38).

Apparaît ici la notion que la théorie de l'esprit pourrait être préservée de manière implicite chez les patients schizophrènes et que les problèmes surgiraient lorsqu'il leur est demandé de l'expliquer. Les difficultés en théorie de l'esprit n'apparaîtraient que lorsqu'il s'agit de rendre conscientes les métareprésentations. Les processus conscients et inconscients sont pour la première fois dans ce

modèle clairement séparés. Il énonce l'hypothèse que les uns peuvent être affectés quand les autres resteraient intacts. Il s'appuie sur une expérience de DEHAENE qui met en évidence le fait qu'un amorçage (présentation préalable d'un stimulus (l'amorce) pour influencer le traitement d'un autre stimulus) n'est efficace chez les patients schizophrènes que s'il est inconscient(38).

h) FRITH en 2005, intégration au modèle « forward » de la notion d'implicite et d'explicite, ajout de la notion de troubles de l'agentivité et d'« intentionnal binding » :

FRITH écrit un nouvel article concernant les hallucinations et le syndrome d'influence. Il évoque de nouveau le système « forward » qui est le système de prédiction qui permet le self-monitoring mais n'utilise plus ce terme. Il décrit la notion que le temps séparant une sensation d'une action permet de différencier une action auto-induite d'une action provenant de l'environnement. De nouveau sont évoqués les difficultés d'agentivité en lien avec le monitoring de l'action, ainsi que l'atténuation sensorielle. Il définit cette atténuation sensorielle comme pouvant survenir pour toute action attendue, qu'elle soit auto-générée ou subie. Il relie ce déficit d'atténuation aux hallucinations auditives chez les patients qui n'atténueraient pas leur propre voix(12).

Il évoque un système « forward » dynamique qui permet de prévoir les effets de nos actions et d'ajuster nos mouvements. Il affirme de nouveau l'idée que ce système est impacté chez le patient schizophrène mais d'une manière différente de ce qu'il évoquait précédemment. Il pointe le fait que les patients schizophrènes conserveraient des capacités à utiliser ce système de manière implicite. Encore une fois les difficultés surviendraient lorsque les patients (notamment ceux présentant des symptômes positifs) doivent utiliser ce système de manière explicite(12).

Il intègre à son modèle l'hypothèse de la déconnexion décrite avec FRISTON et évoque la notion de prédiction d'erreur (voir plus bas).

Il reprend l'exemple de la « main anarchique ». Il insiste cette fois sur le fait qu'il y a une différence entre avoir la sensation de ne pas être au contrôle de ses actions et celle d'être contrôlé par une force extérieure. Il intègre donc à son modèle le fait que les patients schizophrènes présenteraient un fort sens de l'agentivité(12).

Il introduit pour cela la notion d'« intentionnal binding » qui est un marqueur empirique du sens de l'agentivité identifié par HAGGARD. Ce marqueur s'appuie sur le fait que lorsqu'une action intentionnelle doit avoir une conséquence dans le monde (je tape sur mon clavier : j'entends le son du clavier) le cerveau fait en sorte que l'on perçoive les deux sensations en même temps : même si les sensations arrivent à un instant différent au cerveau, ce dernier s'arrange pour qu'elles soient perçues de manière simultanée. Cela permet alors de faire le lien de cause à effet. C'est un mécanisme proche de l'atténuation sensorielle mais qui s'applique au temps séparant les différentes sensations. Il prend en compte l'ensemble des sens et permet le sens de l'agentivité. FRITH introduit la notion que la fenêtre de temps entre deux stimuli permettant l'« intentionnal binding » serait plus important chez les patients schizophrènes(12,49). Ainsi les patients délirants auraient tendance à trouver de l'intentionnalité et un lien entre leurs actions et les stimuli qu'ils perçoivent de manière exagérée(12).

Ainsi FRITH fait le lien entre les difficultés de self-monitoring de son modèle initial et les anomalies de système « forward » objectivées par les anomalies d'atténuation sensorielle. Il y relie le sens de l'agentivité exagéré objectivé par un « intentionnal binding » trop important. L'ensemble donnerait lieu au syndrome d'influence et aux hallucinations(12).

i) SHERGILL, FRITH et al en 2005, la « force matching illusion » :

SHERGILL, FRITH et al. utilisent la « force matching illusion » pour objectiver les troubles de prédiction sensorielle de leurs actions que présentent les schizophrènes (voir plus haut). On retrouve cette notion de système « forward » qui est nommé de nouveau « self-monitoring », ainsi que les déficits en atténuation sensorielle avec cette fois une expérience facilement reproductible permettant de les objectiver(124).

j) FLETCHER et FRITH en 2009, l'intégration du modèle Bayésien, des erreurs de prédiction, et du biais cognitif de saut à la conclusion concernant la symptomatologie positive :

FLETCHER et FRITH font le lien entre hallucinations et délire : le délire viendrait expliquer une perception anormale (hallucination). Les patients auraient des sensations anormales car ils présentent une saillance aberrante des stimuli. Ils reprennent l'idée que cette saillance aberrante des stimuli serait issue de la difficulté à discerner les stimuli auto-générés des autres stimuli. Ils évoquent ici de nouveau les troubles de l'agentivité. Les patients tenteraient de trouver des explications et de mettre en lien des sensations et des actions qui n'en n'ont pas. Ils pointent le fait qu'entre temps a été objectivé le fait que les patients entendraient leur propre discours interne en tant qu'hallucinations verbales et que le patient entendant une voix auraient une activation des aires cérébrales gérant la parole et parfois même une activation des muscles de la mâchoire et du larynx(39).

Ils reprennent la notion de décharges corollaires, de copies d'efférence et d'atténuation sensorielle(39).

Ils en arrivent à la notion de la formation des croyances. Ils évoquent le modèle Bayésien. Une croyance est alors définie comme la probabilité subjective qu'une proposition à propos de l'état du monde soit vraie. Comme nous l'avons vu, cette probabilité serait mise à jour de manière continue selon les nouvelles expériences. Les croyances anormales (délire) apparaîtraient lorsque les croyances ne sont plus mises à jour selon les nouvelles expériences (preuves sensorielles)(39).

Ils intègrent à leur modèle le biais cognitif de saut à la conclusion qui objective le fait que les patients créent des croyances de manière plus rapide et avec moins de preuves. Ils insistent surtout sur le fait qu'une fois la décision prise (croyance construite) ils ne l'abandonnent plus malgré des preuves sensorielles contraires. D'après eux cela explique la construction d'idées délirantes et le fait que les patients ne puissent les abandonner malgré des indices sensoriels allant dans le sens contraire(39).

Ils insistent sur le fait que les perceptions et les croyances sont interconnectées. En effet les perceptions seraient dépendantes des prédictions qu'on peut en faire. Comme nous l'avons vu pour l'atténuation sensorielle, lorsqu'une sensation est attendue, car auto-générée, elle peut être atténuée voire ignorée. Ainsi les sensations n'étant pas surprenantes ou intéressantes n'atteignent pas les aires corticales supérieures (donc la conscience) et sont ignorées. Au contraire, les sensations provenant de stimuli externes et qui ne peuvent pas être prévues ne sont donc pas ignorées. Les stimuli provenant de l'extérieur et pouvant cependant être prévus se situeraient entre les deux en terme d'atténuation(39).

Ils évoquent l'hypothèse de la déconnexion entre le cortex moteur et le cortex sensoriel expliquant les difficultés d'atténuation sensorielle basée sur la prédiction des effets d'une action(39).

Ils explicitent le fait que pour comprendre le monde environnant il faut faire des associations entre stimuli qui soient utiles et correctes. Ainsi à chaque apparition d'un stimulus associé à un autre (par exemple appuyer sur le bouton, un bruit), il faut appliquer à ces sensations les croyances déjà

existantes à leur sujet (« prior beliefs ») avant d'accepter le fait que ces stimuli vont par paire et doivent être associés. Ainsi les expériences dépendraient toujours des croyances déjà existantes. Et la prise en compte d'une expérience comme valide dépend de si elle va ou non dans le sens des croyances déjà existantes(39).

Ils reprennent le phénomène d'inhibition latente sus-décrit qui permet d'objectiver le fait que si on ne perçoit pas à plusieurs reprises de lien entre un stimulus et des conséquences, il devient difficile par la suite d'abandonner cette croyance et de relier ce stimulus à une conséquence. Par exemple, on appuie vingt fois sur un bouton et il ne se passe rien. Par la suite, si ce bouton est relié ce à un son, on mettra plus de temps à intégrer le fait que le son apparaît lorsqu'on appuie sur le bouton que si le bouton avait été relié dès le début à ce son(39).

Ainsi des expériences allant dans le sens de nos croyances pourraient être ignorées ou acceptées de manière implicite. Cela permettrait de ne pas traiter de manière consciente chaque sensation. Cependant si ce système devient trop rigide et que la croyance est trop forte alors l'évidence sensorielle n'aura plus aucun impact sur la croyance préexistante. C'est en partie ce qui se passerait pour les patients schizophrènes(39).

La perception serait une inférence à propos du monde environnant combinant les perceptions sensorielles et les croyances préexistantes. Ainsi une anomalie de perception pourrait trouver son origine dans les croyances anormales et vice-versa(39).

Ils insistent donc sur le fait que distinguer les notions de perceptions anormales et de croyances anormales n'aurait que peu d'intérêt(39).

Ainsi le phénomène d'inhibition latente absent chez les patients schizophrènes objective pour eux le fait qu'il existe une anomalie entre apprentissage et perceptions chez ces derniers(39).

Ils reprennent la notion d'« erreur de prédiction » issue du formalisme Bayésien que nous avons vu précédemment. Pour rappel il s'agit du message envoyé par une couche corticale inférieure à une couche corticale supérieure quand elle échoue à prédire une entrée sensorielle. C'est la différence entre ce qui était prévu et ce qui survient, ce qui crée la surprise (« erreur de prédiction ») et donc l'apprentissage.(39).

Ils statuent sur le fait que si la prédiction suffit à prévoir les conséquences il n'y aura pas d'apprentissage. Ainsi, un stimulus A est associé à une récompense R, si par la suite on associe un stimulus X au stimulus A et que la récompense R continue à être donnée lorsque la paire A-X survient, alors aucun apprentissage ne se fait concernant X. Et cela même si X a toujours été associé à R. En effet il n'y pas de surprise car A suffit à prévoir/expliquer l'apparition de R. Ce phénomène s'appelle le « blocking » et serait impacté chez le schizophrène, expliquant ainsi pour les auteurs les difficultés d'apprentissage(39). (cf. modèle de HEMSLEY de 1993-94)(140,181)

Comme nous l'avons vu, les schizophrènes auraient une attention diminuée envers les pertes. Pour FLETCHER et FRITH cela serait un mécanisme normal exagéré qui expliquerait que les schizophrènes ne retiendraient que ce qui va le sens de leurs croyances et oublieraient ce qui pourrait les infirmer. Cela entrerait en compte dans le maintien du délire(39).

Pour rappel, dans le système Bayésien l'idée d'une hiérarchie est évoquée (figure 18). Ainsi pour construire des représentations du monde, le cerveau utiliserait des systèmes (aires corticales) de bas et de haut niveau. L'erreur de prédiction du système de bas niveau serait ce qui est envoyé puis traité par le niveau d'au-dessus (bottom-up). Dans un même temps le niveau supérieur fournirait par rétrocontrôle une croyance préexistante (prior belief) au niveau inférieur (top-down). L'erreur de

prédiction est donc le marqueur que le système d'inférence actuel n'a pas permis de prévoir/comprendre/expliciter l'entrée (sensorielle) qui s'est faite au niveau inférieur. Cela permet donc un réajustement du système d'inférence sous le contrôle du niveau supérieur. Si cela n'est pas suffisant on passe au niveau supérieur et ainsi de suite jusqu'à ce que le système d'inférence apprenne/émette de nouvelles inférences satisfaisantes(39).

Les systèmes de bas niveau influeraient donc plus sur les perceptions et les systèmes de haut niveau sur les croyances(39).

Ainsi, des erreurs de prédictions fausses à la base, en lien avec une saillance aberrante des stimuli, entraîneraient une demande d'explications et de réajustement aux systèmes supérieurs, là où il n'y en pas besoin, ce qui serait voué à l'échec. Ainsi l'erreur se propagerait plus ou moins haut dans le système provoquant plus ou moins d'anomalies dans les inférences concernant le monde(39).

Figure 18 reprise et traduite de l'article de FLETCHER et FRITH(39)

L'accent est mis sur la précision de ces erreurs de prédiction qui ont ainsi plus ou moins d'impact(39).

Ils expliquent ainsi les NSS, les troubles de l'attention, la saillance aberrante des stimuli, les sensations internes et auto-générées semblant étranges et générées de l'extérieur et le délire(39).

Pour eux la symptomatologie schizophrénique dépendrait de l'importance du déficit concernant la précision des erreurs de prédiction. De plus, le niveau atteint par les erreurs dans la hiérarchie du système d'inférence modulerait les troubles. Ainsi des anomalies dans le haut niveau provoqueraient des inférences rendant impossible l'explication du monde par les entrées sensorielles. Le monde semblant étrange, il semble falloir découvrir quelque chose pour expliquer cette étrangeté. L'impact de ces inférences sur la perception donnerait alors lieu aux perceptions délirantes.

En allant plus loin le patient schizophrène devrait donc créer des inférences capables d'expliquer des données incohérentes et étranges et parfois contradictoires. Il pourrait aller jusqu'à abandonner des croyances, des modèles du monde jusqu'alors fonctionnels pour expliquer ces sensations anormales. En voulant expliquer des coïncidences le patient pourrait finir par changer radicalement sa vision du monde qui semblait cependant adaptée à son expérience jusqu'au déclenchement de la maladie. La seule limite à la richesse et l'étrangeté des inférences semblerait pour eux être l'imagination du patient(39).

Ils expliquent par ce phénomène les hallucinations auditives, cénesthésiques, olfactives, gustatives et psychomotrices(39).

Ils font le lien entre les anomalies d'erreur de prédiction et les théories dopaminergiques de la schizophrénie(39).

Les anomalies du système d'inférence comme décrites plus haut seraient donc à l'origine de la symptomatologie positive. C'est un modèle allant au-delà du modèle « forward » et l'englobant notamment avec les explications concernant l'atténuation sensorielle et la saillance aberrante des stimuli(39).

Ils incluent dans leur explication l'apparition de la pathologie à l'adolescence. Pour eux le système d'inférence serait beaucoup sollicité dans les processus de maturation cérébrale à l'adolescence et chez le jeune adulte. Ils suggèrent que ce modèle pourrait expliquer la symptomatologie négative et notamment la catatonie sans le démontrer(39).

k) STEPHAN, FRISTON et FRITH en 2009, établissement du lien entre l'hypothèse de la déconnexion et les anomalies du self-monitoring :

STEPHAN, FRISTON et FRITH reviennent sur l'hypothèse de la déconnexion et son substrat organique : une anomalie concernant la régulation de la plasticité synaptique dépendant des récepteurs NMDA médiée par des neurotransmetteurs tels que la dopamine, l'acétylcholine ou la sérotonine.(50)

Ces anomalies expliqueraient la mauvaise connectivité cérébrale, expliquant ainsi les anomalies de décharges corollaires et donc les déficits de self-monitoring et d'atténuation sensorielle. On retrouve donc toutes les conséquences vues précédemment sur les patients schizophrènes et la symptomatologie positive. La notion est toujours la même, une anomalie de connexion entre le cortex moteur et les cortex sensoriels et donc de mauvaises prédictions/inférences(50).

Ils intègrent à leur modèle les anomalies de MMN présentes chez les patients schizophrènes, un marqueur des erreurs de prédiction(50).

Ils reviennent sur le fait que les déficits en décharges corollaires auraient été objectivés chez les patients schizophrènes ainsi que les troubles de l'agentivité(50).

Le contenu des hallucinations dépendrait pour eux du contenu cérébral en lien avec les expériences antérieures(50).

Ils expliquent grâce à cette hypothèse l'apparition des symptômes négatifs. En effet les anomalies de plasticité synaptique et leurs conséquences que sont la déconnexion et les anomalies cognitives, telles que les anomalies d'apprentissage et donc d'inférences, auraient pour effet des déficits d'apprentissage social. Le patient frustré de l'inefficacité de ses inférences et du côté imprédictible des situations sociales se retirerait et deviendrait apathique. Ils expliquent aussi les troubles cognitifs, notamment d'apprentissage, de mémorisation, et de raisonnement ainsi que la désorganisation(50).

Ils évoquent le codage prédictif, que nous avons déjà vu, et qui serait donc un système d'inférence tendant à diminuer l'erreur de prédiction. Il s'agit donc d'un système hiérarchisé fonctionnant comme le modèle Bayésien sur le modèle de bottom-up et de régulations en top-down. Ils évoquent l'idée que les hallucinations sur quelque mode que ce soit seraient une conséquence d'une croyance préalable trop précise. Cette fausse inférence/croyance prenant le dessus, la régulation en top-down viendrait fausser les perceptions sensorielles, rendant impossible la cohérence entre l'erreur de prédiction et la croyance préalable trop rigide. Il en serait de même pour le délire. On retrouve donc les mêmes notions mais sans le formalisme Bayésien(50).

Ils font aussi le lien entre les décharges corollaires et la théorie de l'esprit(50).

l) JOYCE, FRITH et SHERGILL en 2013, les déficits en métacognitions, le saut à la conclusion (JTC) et l'attention diminuée envers les pertes :

JOYCE, FRITH et SHERGILL reviennent sur les modifications métacognitives des patients schizophrènes qui les mèneraient au biais de saut à la conclusion (JTC). Ils ajoutent le fait que les patients schizophrènes donneraient trop de poids aux récompenses importantes et récentes. Le fait que les patients aient du mal à intégrer les nouvelles preuves pouvant infirmer leur délire serait en lien avec les déficits de métareprésentations déjà décrits par FRITH. Ces déficits les pousseraient à surévaluer une récompense « absolue » de l'environnement et empêcheraient une intégration complète des

données en lien avec l'évènement. On trouve donc ici une explication théorique à l'attention diminuée envers les pertes(105).

m) ADAMS, FRISTON et FRITH en 2013, l'encodage aberrant de la précision, la réunion du modèle de FRITH, du codage prédictif Bayésien et de la déconnexion :

Il s'agit de l'article le plus récent et le plus complet que nous ayons trouvé concernant l'évolution du modèle de FRITH. Il le relie au modèle de la déconnexion de FRISTON. Il explique l'ensemble des symptômes de la schizophrénie par de fausses inférences à propos de l'état du monde provoquant des sensations/perceptions conscientes(59).

ADAMS, FRISTON et FRITH insistent sur le fait que toute la symptomatologie schizophrénique serait expliquée par une incapacité des patients schizophrènes à se représenter la précision de leurs croyances ou modèles concernant le monde. On retrouve la notion de déficits de métareprésentations de FRITH. Cet encodage aberrant de la précision de leurs croyances serait en lien avec une neuromodulation anormale du gain post-synaptique de cellules pyramidales superficielles dans les hiérarchies corticales(59).

On retrouve l'idée qu'une fausse inférence peut mener à des concepts erronés (délire) ou à des perceptions erronées (hallucinations). On retrouve la notion qu'une croyance peut être consciente ou inconsciente. Elle est aussi caractérisée par une précision plus ou moins grande. La formation d'une nouvelle croyance (posterior belief) dépendrait de la croyance préalable (prior belief) et des preuves sensorielles (likelihood=vraisemblance). De plus une croyance peut concerner une croyance et de même une croyance peut concerner la précision d'une croyance. Ils les appellent des croyances empiriques préalables. C'est ainsi qu'une anomalie dans de telles croyances peut avoir une influence importante sur les plus bas niveaux de la hiérarchie(59).

On retrouve la notion d'erreur de prédiction et de précision de l'erreur de prédiction. En effet selon le poids donné à l'erreur de prédiction, à la croyance préalable ou à la précision des sensations on peut modifier une croyance préalable. Par exemple, si la précision de l'erreur de prédiction est décrétee comme peu importante on l'ignorera et on conservera la croyance préalable(59).

Pour rendre explicites ces notions ils utilisent l'exemple d'un voyant de voiture qui s'allumerait car il serait trop sensible (précis) et qui s'allumerait à la moindre modification (erreur de prédiction) au-dessus d'une certaine température. L'automobiliste va inférer le fait que sa voiture surchauffe et l'emmener au garage. Le garagiste ne va trouver aucune anomalie mais le capteur va continuer à s'allumer. L'automobiliste peut avoir comme première pensée que le garagiste est passé à côté de l'anomalie et même en venir à douter du guide qui lui a recommandé le garage. De son point de vue cela semble des hypothèses plausibles. Du point de vue de quelqu'un n'ayant pas vu le voyant allumé l'automobiliste pourra avoir l'air irrationnel et légèrement persécuté. Cet exemple permet d'explicitier le fait que la problématique est de nature métacognitive. En effet, il s'agit d'une croyance (le voyant donne des informations précises) à propos d'une croyance (la voiture surchauffe). Le problème est issu non pas de la capacité à former des prédictions et des erreurs de prédiction mais dans la manière de les utiliser pour former des inférences(59).

Figure 19, issue et traduite de l'article d'ADAMS, FRISTON et FRITH(59)

Pour les auteurs on peut donc expliquer ces déficits par la réduction de la précision des croyances empiriques préalables. En effet de

fausses croyances empiriques préalables donnent de fausses inférences et mènent à des mauvais apprentissages ce qui conduit à un cercle vicieux et persistant dans le sens du délire(59).

Ils expliquent le fait que les patients schizophrènes trouveraient tout surprenant non pas en lien avec l'incapacité à formuler des inférences, mais en lien avec une mauvaise balance concernant la précision assignée aux croyances préalables et aux preuves sensorielles. Il explique ainsi les anomalies de P50, de MMN et de P300 qui sont les marqueurs de la saillance aberrante des stimuli et des déficits d'inhibition (marqueurs traits de la pathologie). On parle de régulation top-down diminuée(59).

Ils évoquent la diminution de la précision de la régulation top-down (croyances empiriques préalables) comme explication de la résistance aux illusions qui dépendent des croyances préalables comme vu précédemment(59).

Ils expliquent le biais de saut à la conclusion par une réduction de la précision des représentations cognitives (prior beliefs), ce qui a pour conséquence une influence plus grande des nouvelles preuves sensorielles(59).

Une perte de précision concernant les croyances préalables mènerait à une plus grande attention tournée vers les entrées sensorielles. Cela mènerait à une perte de cohérence interne (désorganisation) et des troubles de l'attention. Les nouvelles croyances/inférences formées mèneraient à une régulation top-down qui majorerait la précision sensorielle, et irait donc à l'inverse de l'atténuation sensorielle nécessaire au fonctionnement habituel. On retrouve ainsi la notion qu'une absence d'atténuation sensorielle mènerait aux hallucinations en lien avec les sensations auto-générées non perçues en tant qu'auto-générées(59).

Ils expliquent l'apparition possible d'un syndrome catatonique en lien avec la perte de la capacité à exercer une atténuation sensorielle (il faut supprimer l'évidence que nous ne sommes pas en train de bouger pour pouvoir bouger). Le fait de compenser une perte de capacité d'atténuation sensorielle par l'augmentation de la précision des inférences de haut niveau permet le mouvement. Cependant pour cela le contrôle top-down passerait alors au-dessus de la régulation bottom-up, l'annulant et donnant ainsi lieu à l'apparition d'un syndrome d'influence par le fait qu'il faudrait expliquer la réussite du mouvement en dehors de sensations proprioceptives et donc de la sensation d'avoir bougé(59).

Concernant les autres hallucinations ils proposent une compensation des patients schizophrènes qui réduiraient leur précision sensorielle pour contrebalancer cette sensibilité exacerbée en lien avec ces erreurs de prédiction trop précises. Ainsi ils se dissocieraient de leurs sensations et verraient apparaître des hallucinations proches de celles retrouvées dans les psychosyndromes organiques (visuelles par exemple) (59).

Le délire viendrait par la suite expliquer les sensations anormales perçues en lien avec les erreurs de prédictions trop sensibles(59).

Par ailleurs les patients compenseraient la saillance aberrante des stimuli par des explications plus précises qu'à l'habitude de leurs sensations internes, noyés qu'ils sont dans cette surstimulation. Ainsi les patients compenseraient leur incapacité à atténuer leurs sensations (marqueur trait) par le fait de renforcer la précision de leurs croyances de haut niveau cognitif (marqueur état) ce qui expliquerait l'apparition des phases psychotiques(59).

Ils interprètent de même les NSS. Les anomalies de SPEM, notamment, sont modélisées comme étant une perte de précision concernant les croyances préalables et la régulation top-down qui ne permettent donc pas de prévoir les mouvements de la cible. Ceci explique pourquoi les patients schizophrènes ont du mal lors de la tâche de poursuite de la trajectoire sinusoïdale avec occlusion. De

plus les patients schizophrènes ayant une perte de régulation top-down réagiraient ainsi plus vite (de manière anormale) lorsque la cible a une trajectoire imprédictible(59).

Les auteurs font le lien entre leur hypothèse et les anomalies des ondes gamma(59).

Ils donnent ainsi des explications aux phénotypes et endophénotypes de la schizophrénie à travers des déficits de précision : soit en donnant trop de poids aux croyances préalables (régulation top-down trop précise) ; soit en donnant trop de poids aux sensations/preuves sensorielles (régulation bottom-up prépondérante). Ainsi les anomalies traits dépendraient d'une diminution de la précision des croyances préalables (ou d'un échec à mettre en place l'atténuation sensorielle). Les anomalies états dépendraient d'une compensation de ce fait par une augmentation de la précision des croyances préalables (ou une diminution de la précision sensorielle)(59).

Figure 20 issue de l'article de FRISTON(37)

11) Les évolutions de l'hypothèse de la déconnexion :

Dans leur article de 2016 FRISTON et al. font un point sur l'avancée de l'hypothèse de déconnexion. Depuis sa création cette hypothèse a changé de nom. Elle est aujourd'hui appelée « dysconnexion » et non plus « disconnection ». En effet la première appellation faisait référence à une absence de connexion entre les aires sus-citées. Aujourd'hui le terme « dysconnexion » fait référence à une mauvaise connexion entre ses aires.

Elle a été reliée de manière formelle aux déficits de self-monitoring. Elle intègre à présent le fonctionnement Bayésien du cerveau ainsi que le codage prédictif et surtout la notion d'encodage de la précision ou de l'incertitude(37) sur lesquels nous reviendrons.

FRISTON en 2011 a introduit la notion d'inférence active qui utilise le mouvement pour diminuer l'erreur de prédiction. Il explique ainsi comment l'atténuation sensorielle est nécessaire au mouvement (il faut supprimer l'évidence que nous ne sommes pas en train de bouger pour pouvoir bouger) et explique ainsi la catatonie(37,59,78). On retrouve donc finalement les mêmes notions que celles que nous avons détaillées de manière plus précise dans l'évolution du modèle de FRITH avec l'article de 2013 d'ADAMS, FRISTON et FRITH(37,50,78).

Pour résumer, la « dysconnexion » est aujourd'hui reliée à des anomalies génétiques et épigénétiques qui mèneraient à une mauvaise neuromodulation. Ainsi la plasticité synaptique dépendante des récepteurs à NMDA, modulée par la dopamine, l'acétylcholine et la sérotonine, et qui modulerait elle-même l'excitabilité des cellules pyramidales superficielles, serait anormale. Cela entraînerait un échec de neuromodulation de l'excitabilité de ces cellules corticales médiée par voie GABAergique qui conduirait à un mauvais encodage de la précision ou de l'incertitude de l'intégration sensorielle et des croyances. Cela mènerait à une mauvaise intégration contextuelle des preuves sensorielles par le patient schizophrène tentant d'expliquer ses sensations anormales(37,50).

La psychose serait donc une compensation cérébrale fonctionnelle pour tenter de lutter contre une trop grande précision sensorielle menant à une saillance aberrante des stimuli : une augmentation de la précision des croyances préalables (donc de haut niveau et impliquant une régulation top-down) en réponse à une sensibilité sensorielle trop importante (absence d'atténuation sensorielle dans les bas niveaux). On en arrive ainsi à des croyances générées de manière trop précise (et donc rigides) et dans un contexte de sensorialité trop sensible et trop peu précise. Pour eux le délire est une hallucination à propos de l'agentivité ou de l'action et contient forcément de fausses croyances concernant le

comportement, l'agentivité, l'action ou l'intention de soi ou des autres. On retrouve ainsi l'hypothèse de base de FRITH concernant les métareprésentations(37,59,78)

Les fausses inférences conduiraient de plus à des difficultés d'apprentissage étant donné le lien de certains apprentissages avec la nécessité d'une plasticité associative dépendante de l'action. Ils font ainsi le lien entre les symptômes positifs, les troubles de l'apprentissage et les troubles cognitifs(37).

L'hypothèse de la déconnexion intégrant ainsi tous ces modèles sus-cités a donc trouvés des explications et intégré à son modèle (cf. tableau 2) : (37,50,78).

- la symptomatologie positive (délire, hallucinations)
- le syndrome d'influence,
- la symptomatologie négative,
- la désorganisation,
- le syndrome catatonique
- les troubles cognitifs : notamment les troubles de l'attention, de l'apprentissage, de mémorisation et de raisonnement,
- les erreurs d'attribution,
- les déficits de cognition sociale et de reconnaissance des émotions faciales,
- les anomalies des métacognitions et donc de théorie de l'esprit,
- le biais cognitif de saut à la conclusion,
- Les déficits en self monitoring,
- La saillance aberrante des stimuli,

- la résistance aux illusions qui dépendent des croyances,
- les déficits d'atténuation sensorielle (résistance à la « force matching illusion »),
- les difficultés de perception du contexte,
- les anomalies de P50, de P300, de MMN,
- les NSS avec les anomalies de SPEM,
- les anomalies des ondes gamma.

12) Des émules de ces théories dans un champ théorique précis

⋮

Enfin nous citerons quelques travaux qui nous ont semblé très éclairants mais plus spécifiques et ne pouvant être intégrés à ces différents modèles se voulant intégratifs.

Notamment FRANCK, CHAMBON et al. qui étudient les déficits en cognition sociale objectivés chez le schizophrène de manière très précise et avancée, tout en continuant à s'appuyer sur le formalisme

Bayésien. Ils évoquent notamment les théories concernant les neurones miroirs, différencie la « théorie-théorie » de la « théorie simulationniste ». Ils précisent la définition d'« intention » et reviennent sur la théorie de l'esprit chez le schizophrène en arrivant ainsi à la notion de déficits de lecture intentionnelle. Ils font le lien entre la symptomatologie positive et une plus grande précision des attentes/croyances préalables (priors expectations, top-down favorisée versus le bottom-up). De même la symptomatologie négative serait reliée à une sensibilité accrue aux preuves sensorielles (bottom-up). Pour une revue plus avancée sur ces points nous orientons donc nos lecteurs vers l'article de CHAMBON dans le livre de FRANCK(52).

Nous citons aussi VAN DER WEIDEN pour sa contribution à explorer de manière très précise les déficits d'intégration de soi et de différenciation de l'autre dans la schizophrénie s'appuyant sur des modèles cognitifs très précis et qui nous semblent précieux pour les cliniciens. Ses théories intègrent et poursuivent celle de FRITH en y intégrant les avancées scientifiques et comportementales. On y retrouve les neurones miroirs, la théorie de l'esprit, la mimique, la conscience de l'action, l'agentivité. Elle reprend notamment la notion d'« intentionnal binding » évoquée par FRITH qu'elle appelle désormais le « temporal binding ». Les patients schizophrènes montreraient une fenêtre de « temporal binding » plus longue que les patients contrôles. Ils intégreraient ainsi de manière exagérée des stimuli survenant dans la suite de leurs actions comme provenant de leurs propres actions. De même pour cette revue plus exhaustive nous orientons les lecteurs vers son article(49).

13) Perturbations de l'accès à la conscience dans la schizophrénie :

Afin de conclure et compléter cette revue des différents modèles il nous semble important de citer le travail de DEHAENE (déjà cité par FRITH au début des années 2000 puis oublié dans les articles suivants). Il a poursuivi ce travail notamment en collaboration avec BERKOVITCH et GAILLARD. Ils ont écrit en 2017 un article nous semblant très éclairant et venant compléter ces différentes notions en rajoutant une distinction entre processus conscients/explicites et processus inconscients/implicites(54).

Ainsi chez les patients schizophrènes les processus/capacités inconscient(e)s seraient préservé(e)s, les difficultés observées seraient en lien avec un déficit d'accès à ses informations de manière explicite/consciente. Ils le démontrent par plusieurs expériences, notamment l'efficacité d'un conditionnement inconscient (par stimuli subliminaux) chez les patients quand le conditionnement conscient est inefficace. Ils semblent avoir pour intention une mise à jour de la caractérisation des endophénotypes schizophréniques et surtout la manière dont sont menées les expériences avec l'ajout de ces notions. Nous retrouvons d'ailleurs ces notions de manière significative dans notre littérature dans des articles à partir de 2016(54,96,200,201).

Ils évoquent un système nommé « Global Neuronal Workspace » (GNW) ou « espace de travail neuronal global » qui serait le mécanisme/réseau permettant l'accès des informations à la conscience. D'après cette théorie le fait qu'une information devienne consciente dépendrait de la stabilisation d'une activité neuronale encodant une information spécifique. Cela surviendrait à des niveaux très élevés des aires cérébrales/corticales qui seraient reliées entre elles sur de longues distances, notamment en lien avec le cortex préfrontal. L'accès conscient interviendrait quand les processus d'attention en top-down amplifient une information leur semblant intéressante/importante. Si les autres aires (et leur fonctionnement top-down) considèrent aussi cette information comme intéressante/importante alors aurait lieu ce qu'ils appellent l'« ignition ». Elle serait alors maintenue

au niveau de l'ensemble du GNW et serait accessible à l'introspection consciente. Les autres informations resteraient alors bloquées à un stade préconscient(54).

Le fait qu'une information devienne consciente dépendrait donc de l'importance des preuves sensorielles qui remontent en bottom-up et de l'attention qui leur est dédiée par les processus en top-down(54).

Chez les patients schizophrènes les processus en bottom-up seraient préservés voire plus efficaces, cependant c'est le top-down qui serait impacté et rendrait impossible l'accès à certains processus qui resteraient ainsi inconscients. Ils parlent donc de seuil d'accès à la conscience plus élevé pour les patients schizophrènes qui serait en lien avec une réduction de la capacité d'« ignition » du GNW(54).

Ils reprennent les différentes théories Bayésiennes sus-citées de manière rapide. Pour eux les difficultés en lien avec la schizophrénie apparaîtraient lorsque le patient tire des conclusions conscientes. Une augmentation du seuil d'accès à la conscience chez le patient schizophrène le rendrait incapable d'actualiser ses croyances conscientes selon les preuves sensorielles entrantes, et cela malgré les « erreurs de prédiction » venant en bottom-up. Les informations traitées de manière inconsciente arriveraient de manière erratique à la conscience créant ainsi la désorganisation, les hallucinations et la nécessité de trouver une explication par le délire(54).

Leur hypothèse rejoint la déconnexion et les anomalies concernant les récepteurs NMDA et les ondes gamma(54).

Il nous semble que ce modèle est très intégratif et s'ajoute aux précédentes hypothèses telles que les déficits en métareprésentations, la déconnexion et les modèles Bayésiens, sans les contredire. Elle ajoute cependant une subtile notion qui nous semble particulièrement importante. Il nous sera cependant difficile de la juger en l'ajoutant au tableau 2 étant donné l'état de la caractérisation des endophénotypes et les précisions nécessaires à l'éclairage de cette hypothèse(54).

14) Tableau (n°2) comparant les différents modèles en lien avec les phénotypes et les endophénotypes schizophréniques sus-décrits :

On retrouve dans ce tableau ce que nous avons accepté comme phénotypes et endophénotypes de la schizophrénie selon notre revue de littérature. Nous y avons intégré les différents modèles avec les différentes étapes nous semblant pertinentes. Nous avons décidé de mettre une croix pour chaque particularité du phénotype ou de l'endophénotype qui nous semble suffisamment explicitée ou pris en compte par chaque modèle. Ce tableau doit nous permettre de comparer de manière visuelle le caractère complet et intégratif de chaque modèle concernant l'ensemble des phénotypes et endophénotypes sus-décrits.

Modèles cognitifs	FRITH 1992	FRITH et FRITH 1995	HEMSLEY 1993 à 2005	KRISHNAN, KEEFE et Al. 2011	ANDREASEN 1999-2000	DANION 2000	HARDY BAYLE/SARATI/BA RCH 1994 à 2005	KAPUR 2003	HOWES/MURRAY 2014	SARIN et WALLIN 2014	RINALDI/LEFEVRE 2014-2016	FRITH 2005	FLETCHER et FRITH 2009	STEPHAN, FRISTON et FRITH 2009	ADAMS, FRITH, FRISTON 2013	FRISTON 2016
Symptômes et Particularités neuropsychologiques																
Symptômes positifs																
Hallucinations auditives (notamment verbales)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Syndrome d'influence	x	x														
Pensées imposées	x	x														
Diffusion de la pensée	x															
Vol de la pensée	x															
Perceptions délirantes	x		x	x	x	x	x									
Automatisme mental	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Hallucinations cénesthésiques		x	x	x	x	x			x	x	x			x	x	x
Hallucinations olfactives		x	x	x	x	x			x	x	x			x	x	x
Hallucinations gustatives		x	x	x	x	x			x	x	x			x	x	x
Hallucinations psychomotrices		x	x	x	x	x			x	x	x			x	x	x
Hallucinations visuelles		x	x	x	x	x			x	x	x			x	x	x
Idées délirantes	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Symptômes négatifs																
Aboulie	x	x	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x	x	x
Anergie	x	x	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x	x	x
Anhédonie	x	x	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x	x	x
Apathie	x	x	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x	x	x
Apragmatisme	x	x	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x	x	x
Désintérêt	x	x	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x	x	x
Incurie	x	x	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x	x	x
Froideur affective	x	x	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x	x	x
Pauvreté du discours	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Retrait social	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Désorganisation																
Troubles du cours de la pensée et du langage	x	x	x	x	x	x	x				x	x	x	x	x	x
Agrammatisme	x	x	x	x	x	x	x				x	x	x	x	x	x
Barrages	x	x	x	x	x	x	x				x	x	x	x	x	x
Discours circonlocutoire	x	x	x	x	x	x	x				x	x	x	x	x	x
Discours allusif	x	x	x	x	x	x	x				x	x	x	x	x	x
Discours diffluent	x	x	x	x	x	x	x				x	x	x	x	x	x
Incohérence du discours, schizophasie	x	x	x	x	x	x	x				x	x	x	x	x	x
Néologisme	x	x	x	x	x	x	x				x	x	x	x	x	x
Paralogisme	x	x	x	x	x	x	x				x	x	x	x	x	x
Pensée illogique	x	x	x	x	x	x	x				x	x	x	x	x	x
Tangentialité	x	x	x	x	x	x	x				x	x	x	x	x	x
Troubles du comportement et des affects	x	x	x		x	x	x				x	x	x	x	x	x
Actes insolites	x	x	x		x	x	x				x	x	x	x	x	x
Ambivalence émotionnelle	x	x	x		x	x	x				x	x	x	x	x	x
Bizarrerie	x	x	x		x	x	x				x	x	x	x	x	x
Comportements stéréotypés, persévérations	x	x	x		x	x	x				x	x	x	x	x	x
Comportement désorganisé	x	x	x		x	x	x				x	x	x	x	x	x
Désorganisation émotionnelle (rires immotivés, ambivalence affective)	x	x	x		x	x	x				x	x	x	x	x	x
Impénétrabilité	x	x	x		x	x	x				x	x	x	x	x	x
Maniérisme	x	x	x		x	x	x				x	x	x	x	x	x
Négativisme	x	x	x		x	x	x				x	x	x	x	x	x
Catatonie					x	x					x				x	x
Troubles cognitifs et neuropsychologiques																
Déficits de vigilance et d'attention	x			x	x	x	x				x	x	x	x	x	x
Déficits en apprentissage verbal et mémoire verbale				x	x	x							x	x		x
Déficits en apprentissage visuel et mémoire visuelle				x	x	x							x	x		x
Baisse des capacités de raisonnement global/fonctions exécutives					x	x	x			x			x	x	x	x
Déficit flexibilité cognitive (WCST)																
Fluence verbale	x				x	x					x	x	x	x	x	x
Déficits de rapidité de traitement				x		x										
Déficits de mémoire de travail					x	x	x									
Déficits en cognitions sociales	x		x	x	x	x	x						x	x	x	x
Difficultés de reconnaissance des émotions sur les visages		x		x	x											x
Erreurs d'attribution : difficultés à discriminer la source d'un stimulus	x							x	x	x	x	x	x	x	x	x
Déficits en théorie de l'esprit	x							x	x	x						x
Déficits de mémoire épisodique				x		x										
Le Jump To Conclusion (JTC)			x	x				x	x	x			x			x
Déficit en self-monitoring	x				x								x	x	x	x
Saillance aberrante des stimuli			x	x	x			x	x	x			x	x	x	x
Diminution de l'inhibition latente (LI)			x										x			x
La résistance à l'illusion du "hollow mask" et "taille-poids"				x												x
Déficits d'atténuation sensoriel/Résistance à la "force-matching illusion"		x											x	x	x	x
Perception du temps altérée			x													
Difficultés de perception du contexte	x		x	x		x	x				x	x	x	x	x	x
Attention réduite aux pertes													x			x
Particularités neurophysiologiques																
P50																x
P300																x
Négativité de discordance, Mismatch Negativity (MMN)				x											x	x
N400				x			x							x		x
Signes neurologiques mineurs (NSS)					x							x	x	x	x	x
Mouvements de poursuite oculaire régulière anormaux (SPEM)				x												x
Taux d'erreur d'antisaccade élevé (antisaccade error rate)																x
Diminution de l'inhibition du réflexe de sursaut (PPI) :												x	x	x	x	x
Anomalies des ondes gamma (gamma band)																x

Tableau n°2 : les différents modèles cognitifs en lien avec les phénotypes et endophénotypes schizophréniques

III) Discussion :

A) A propos des phénotypes et endophénotypes dans le cadre de la modélisation cognitive :

D'après ce que nous avons retrouvé les phénotypes et endophénotypes schizophréniques peuvent être décrits avec une certaine précision. Malgré certaines critiques actuelles sur la pertinence du concept de schizophrénie, on retrouve des caractères traits et états caractéristiques de la pathologie schizophrénique. Depuis FRITH, les descriptions cliniques et infracliniques de la pathologie schizophrénique semblent donc avoir évolué.

On parle de phénotypes au pluriel car la présentation clinique peut varier d'un schizophrène à l'autre et chez un même patient selon son évolution personnelle. Les schizophrènes présentent ainsi, de manière dimensionnelle et variable d'un individu à l'autre et évolutive selon le temps chez un même patient, différents symptômes classés ainsi : positifs, négatifs, de désorganisation et cognitifs.

On retrouve cependant des caractéristiques infracliniques communes à la plupart des patients qui sont rapportées comme endophénotypes. La pertinence de ces caractéristiques héréditaires en tant qu'éléments permettant de définir la schizophrénie comme une pathologie à part entière semble majeure. En effet ces critères sont retrouvés chez les patients schizophrènes, les EMR, les schizotypiques et les apparentés « sains » à des degrés divers. Ils sont présents donc en dehors des décompensations psychotiques et avant que la maladie ne se déclare. De plus ils semblent pouvoir être reliés à des caractéristiques génétiques héritées ou apparues de novo. Ils semblent pouvoir correspondre à des facteurs de risque de la pathologie schizophrénique.

Il semble intéressant dès lors de pouvoir espérer trouver un lien entre le développement de la pathologie schizophrénique et la présence de ces caractéristiques particulières de fonctionnement. C'est donc tout naturellement qu'on espère que les modèles intégratifs de la schizophrénie puissent permettre de faire le lien fonctionnel entre les troubles neurocognitifs, les difficultés en cognitions sociales et de théorie de l'esprit, les erreurs d'attribution, la saillance aberrante des stimuli, les difficultés d'inhibition et d'atténuation sensorielle, les difficultés de self-monitoring (endophénotypes) et l'apparition de symptômes positifs, négatifs et de désorganisation (phénotypes). On pourrait ainsi espérer mettre en place une prévention de la pathologie efficace.

De plus le fait qu'on puisse identifier des marqueurs neurophysiologiques objectivant les particularités du spectre schizophrénique tels que le P50, le P300, les MMN, le N400, les NSS, les anomalies de SPEM et de saccades oculaires, la diminution du PPI et les anomalies d'ondes gamma semblent permettre d'appuyer ces théories sur des critères neurophysiologiques et donc physiques facilement reproductibles. Cela paraît donc prometteur pour permettre une théorisation plus précise et des expériences facilement reproductibles permettant l'étude de la pathologie. Il nous semble particulièrement important de noter la supériorité des patients schizophrènes concernant certains de ces marqueurs sous certaines conditions d'expérience.

Les endophénotypes n'ayant pas été objectivés aussi clairement lorsque le modèle de FRITH a été formalisé en 1992 et les différentes dimensions des signes cliniques n'étant encore alors pas aussi bien détaillées, on comprend que ces évolutions puissent entraîner une évolution et une précision des théories cognitives intégratives, dont celle de FRITH.

B) L'évolution des modèles cognitifs intégratifs de la schizophrénie :

Nous avons retrouvé le fait que les métareprésentations que FRITH décrivait comme une théorisation d'un possible mécanisme intégratif concernant la pathologie schizophrénique, impliquaient des déficits en self-monitoring et en théorie de l'esprit. Il semble dès lors important de revenir sur le fait que les déficits en self-monitoring et en théorie de l'esprit semblent aujourd'hui faire l'unanimité et avoir été intégrés par les auteurs à ce qui caractérise la schizophrénie.

Concernant les troubles de l'action volontaire ils ont eux aussi été objectivés comme étant présents chez les patients schizophrènes et font l'objet de théorisations plus poussées, dont certaines tendent à expliquer les symptômes schizophréniques dans leur ensemble. Quoiqu'il en soit, il semble bien qu'il s'agisse d'une dimension importante pour permettre la prise en charge des troubles présentés par les patients schizophrènes.

Le modèle de FRITH semble être limité concernant notamment l'explication de l'apparition des hallucinations autres que verbales. Il donne cependant dès le début une explication déjà précise concernant les symptômes de premier rang et notamment le syndrome d'influence sur lequel il reviendra plus précisément par la suite.

L'hypothèse de la déconnexion formulée avec FRISTON vient compléter le modèle de FRITH. On y voit apparaître la notion de déficits d'atténuation sensorielle complémentaires du self-monitoring et d'une importance majeure par la suite pour la modélisation cognitive de la schizophrénie. Les déficits incriminés sont des déficits d'interaction entre les cortex moteurs et sensoriels.

FRITH n'intégrait pas à son modèle initial le codage prédictif qu'évoquait déjà HEMSLEY en 1993. Cette notion majeure à ce jour n'a cependant pas permis au modèle de HEMSLEY d'intégrer et d'expliquer la plupart des symptômes de premier rang qui sont les plus caractéristiques de la schizophrénie. Il n'intégrait pas les troubles cognitifs dans son modèle, cependant certaines particularités neuropsychologiques telles que les déficits d'inhibition latente, le biais de saut à la conclusion (JTC) ou la saillance aberrante des stimuli étaient déjà bien prises en compte et venaient appuyer la notion de codage prédictif de manière intéressante. C'est ici qu'on voit apparaître la notion d'inférences qui sera si importante par la suite.

En 1999, lorsqu'ANDREASEN théorise la dysmétrie cognitive, elle place le déficit cognitif commun à toute schizophrénie au niveau de déficits cognitifs de bas niveau impactant différemment les hauts niveaux de cognition selon les patients et dont l'impact serait une difficulté à traiter, prioriser, récupérer et exprimer l'information. Elle n'émet cependant pas d'hypothèse concernant la nature de ce déficit. Elle semble tenter de poser le cadre concernant ce que devrait être le déficit cognitif pouvant expliquer l'ensemble de la symptomatologie clinique de la schizophrénie. On retrouve dans le cadre qu'elle pose la notion de saillance aberrante des stimuli avec une notion de déficit d'inhibition des stimuli auto-générés avant la définition qui suivra par KAPUR. De plus il s'agit du premier modèle que nous ayons retrouvé évoquant les NSS et la catatonie.

Dans la suite d'ANDREASEN, DANION et al. lorsqu'ils tentent de définir plus précisément ce déficit cognitif le placent plus haut, s'opposant ainsi en partie à ce que disait cette dernière. Ainsi les troubles de la conscience auto-noétique tentent de coller plus à la phénoménologie et tentent d'être au plus près de l'expérience du patient, s'intéressant à des expériences à la première personne. D'après ce qu'on retrouve, ce modèle explique simplement une partie des symptômes de premier rang. De plus, s'il prend très bien en compte les troubles cognitifs, on ne retrouve pas d'intégration des particularités neuropsychologiques dans ce modèle. Les troubles de la conscience auto-noétique semblent cependant pouvoir être une dimension intéressante à explorer dans le cadre d'une symptomatologie précise concernant la conscience de soi et comment pouvoir y travailler. Cela semble pertinent chez les patients et particulièrement chez les schizophrènes.

Dans le même temps, HARDY-BAYLE et SARFATI objectivent les déficits de la théorie de l'esprit évoqués par FRITH chez les patients schizophrènes. Les théories concernant le déficit de perception du contexte par le patient schizophrène ont abouti à objectiver ce déficit comme étant un marqueur état de la pathologie schizophrénique. Ils semblent cependant échouer dans leur tentative de trouver une explication intégrative de la schizophrénie par le biais de ce déficit. Ils échouent à notre sens à expliquer les hallucinations autres que verbales. Ils intègrent dans leur réflexion et leurs explications peu des troubles cognitifs et neuropsychologiques des patients schizophrènes. Ils sont à notre connaissance les premiers à intégrer les anomalies de potentiel, au titre du N400, à leurs hypothèses. Il semble important de rappeler que le déficit d'intégration du contexte semble être limité aux situations nécessitant des interactions, ce qui à notre sens le rapproche de la notion de métareprésentations de FRITH.

En 2003 KAPUR formalise la saillance aberrante des stimuli dans la schizophrénie qui devient une notion clef concernant cette pathologie et la psychose. Cette hypothèse si elle a le mérite d'avoir objectivé cette particularité des patients schizophrènes échoue cependant à permettre une hypothèse intégrative concernant le phénotype et l'endophénotype. Elle explique l'apparition de certains symptômes positifs, notamment les hallucinations et le délire, en lien avec ces sensations anormales d'intérêt pour des stimuli censés être neutres. Elle n'explique cependant pas tous les symptômes de premier rang, que très peu la symptomatologie négative et pas la désorganisation. De plus elle ne prend nullement en compte les déficits cognitifs. Elle a cependant l'intérêt de s'appuyer sur les biais neuropsychologiques spécifiques de la schizophrénie que sont le biais de saut à la conclusion (JTC), les déficits en théorie de l'esprit et les erreurs d'attribution. Il semble qu'il puisse s'agir d'un modèle pertinent concernant l'apparition de la psychose. La question pouvant être de savoir alors s'il pourrait s'appliquer à la formation du délire des patients bipolaires.

En 2011 le modèle de codage prédictif de KRISHNAN et KEEFE suggère un fonctionnement du système d'inférence cérébrale intéressant mais ne s'appuyant pas sur le formalisme Bayésien. Leur modèle semble échouer au fait d'expliquer le syndrome d'influence et les troubles du comportement et des affects qui semblent pourtant centraux dans la schizophrénie. Ils ont cependant le mérite de s'appuyer sur les notions d'inférences afin d'intégrer une bonne partie des déficits cognitifs et neuropsychologiques des patients schizophrènes ainsi que les anomalies de MMN, de N400 et de SPEM. Il nous semble qu'il leur manque notamment la notion d'atténuation sensorielle, de self-monitoring, d'erreurs d'attribution et de théorie de l'esprit pour arriver à un modèle suffisamment intégratif.

En 2014 les modèles s'appuyant sur la saillance aberrante des stimuli comme centrale tentent de compléter celui de KAPUR. Le modèle de HOWES et MURRAY ajoute des explications supplémentaires concernant l'apparition de la symptomatologie négative. Celui de SARIN et WALLIN fait de même et ajoute des explications concernant la désorganisation et les troubles des fonctions exécutives.

RINALDI et LEFEBRVE en 2014 et 2016, en insistant sur la notion de déficit concernant les actions orientées vers un but (AVOB), s'intéressent à un haut niveau de cognition. Leurs hypothèses sont éclairantes concernant une certaine symptomatologie, notamment le délire avec le syndrome d'influence, les symptômes négatifs et la désorganisation. Leur modèle est finalement assez spécifique et de haut niveau cognitif, il ne semble pas permettre une explication suffisamment intégrative des troubles schizophréniques. Il n'explique pas les hallucinations autres que verbales, et ne prend en compte que très peu les troubles cognitifs et neuropsychologiques. Il nous semble qu'il s'agit surtout de l'étude d'une dimension particulière dans le spectre schizophrénique qui est à recouper avec d'autres (déconnexion, modèle de FRITH, codage prédictif...). Il apparaît cependant que leurs hypothèses sont intéressantes concernant la rééducation ou les adaptations possibles afin de permettre aux schizophrènes d'interagir avec leur environnement et de mener à bien des tâches importantes pour leur quotidien.

Le modèle de FRITH évolue comme nous l'avons vu en dehors des hypothèses concernant le codage prédictif et le fonctionnement Bayésien jusqu'en 2009. Avant cela de nombreuses actualisations ont été faites concernant la théorie de l'esprit, le self-monitoring, la déconnexion, le « forward model », l'atténuation sensorielle (avec en particulier la « force matching illusion »), les notions d'implicite et d'explicite et de troubles de l'agentivité avec la notion d'« intentionnal binding ». Ces évolutions et actualisations ont permis d'ajouter aux théories de FRITH la prise en compte de la saillance aberrante des stimuli, des difficultés de fonctions exécutives, des NSS et des anomalies du PPI.

Parallèlement les sciences de la cognition ont été bouleversées par le modèle Bayésien. En effet, jusqu'aux années 1990-2000, l'idée dominante était qu'il serait impossible de dégager un fonctionnement de base commun à toutes les fonctions cérébrales. Le cerveau s'étant constitué par des pressions environnementales variées à des moments différents de l'évolution, il était attendu que cela aboutisse à une construction de chaque fonction spécialisée de manière disparate et opportuniste. Il semble pourtant désormais que de la reconnaissance d'objet jusqu'au langage en passant par la planification de l'action, des processus de contrôle Bayésien sont implémentés de manière universelle.

On note en 2009, avec l'intégration du paradigme du fonctionnement Bayésien et du codage prédictif aux hypothèses de FRITH dans son article avec FLETCHER, une prise en compte encore plus intégrative des phénotypes et des endophénotypes schizophréniques. Ainsi on trouve ici une explication aux hallucinations autres que verbales satisfaisante ce qui semblait manquer jusqu'ici. De plus, s'ajoutent les déficits d'apprentissage, le saut à la conclusion, la diminution du phénomène d'inhibition latente, l'attention diminuée envers les pertes et la diminution du N400. Il semble que cette étape permette une compréhension plus globale en objectivant un déficit cognitif de niveau inférieur.

D'ailleurs on note bien que l'article de 2009 de STEPHAN, FRISTON et FRITH n'intégrant pas le paradigme Bayésien mais faisant le lien entre self-monitoring et déconnexion, s'il semble déjà très complet, l'est moins que le précédent. Il n'explique et n'intègre pas le biais de saut à la conclusion (JTC), la diminution du phénomène d'inhibition latente, l'attention diminuée à la perte ou le N400. Il s'appuie cependant sur les anomalies de MMN non intégrées par ce dernier.

L'article de 2013 concernant le modèle de FRITH, en coopération avec ADAMS et FRISTON, réunissant à la fois le modèle de FRITH, l'hypothèse de la déconnexion mise à jour et le paradigme Bayésien nous semble marquer de nouveau un tournant concernant la modélisation cognitive de la schizophrénie. En effet ce modèle semble pouvoir expliquer les différents phénotypes schizophréniques et les différents processus de formation de la symptomatologie négative, positive, de désorganisation, les troubles cognitifs et les déficits et biais neuropsychologiques par un encodage aberrant de la précision du système d'inférence. On y trouve de plus une des seules explications satisfaisantes concernant la catatonie que nous ayons trouvée au cours de notre revue de littérature. Cette hypothèse est séduisante notamment car elle permet de prendre en compte la quasi-totalité des anomalies neurophysiologiques décrites chez les patients schizophrènes par un déficit cognitif de bas niveau se répercutant sur l'ensemble des fonctions supérieures. De plus elle permet d'expliquer l'évolutivité de la pathologie, la sensibilisation du système par le stress et le côté adaptatif du délire psychotique souvent décrit en clinique. De plus on y retrouve également facilement la notion de spectre et le côté dimensionnel de la schizophrénie.

Ce modèle, légèrement complété par FRISTON qui les réunit sous le nom de son hypothèse concernant la déconnexion ou « dysconnexion », dans son article de 2016, intègre finalement la plupart des critères que nous avons réunis dans notre tableau comme critères permettant de définir les phénotypes et endophénotypes schizophréniques. Ne sont pas pris en compte à notre sens seulement les difficultés de flexibilité cognitive, les déficits de rapidité de traitement et de mémoire de travail, les déficits de mémoire épisodique, la perception du temps altérée et les anomalies de saccades oculaires.

Il nous semble particulièrement important de préciser que l'hypothèse de déficits en métareprésentations de FRITH est toujours très présente dans cet article.

De plus ce modèle fait le lien entre les hypothèses cognitives et le fonctionnement cérébral et neurophysiologique. Ces auteurs proposent donc un modèle intégratif cognitif explicatif de la schizophrénie permettant de faire des liens entre la génétique, la neuromodulation, la plasticité synaptique, le fonctionnement cognitif de bas niveau puis le fonctionnement de plus haut niveau et les caractéristiques neuropsychologiques. Ils ancrent ainsi résolument leurs hypothèses du côté de la science ce qui nous semble important concernant les troubles psychiatriques encore mal compris et souffrant de stigmatisation. Cela nous semble d'autant plus vrai lorsqu'on évoque la schizophrénie qui nourrit les fantasmes du grand public depuis de nombreuses années.

C) Les limites de cette analyse :

Cette analyse est bien sur limitée par la compréhension que nous avons pu avoir des différents modèles, notamment en lien avec la barrière de la langue étant donné que la plupart des articles sur le sujet sont en anglais. Nous nous sommes appliqués à exposer les différents modèles en tentant d'en faire ressortir les points forts et les limites tout en tentant de les comparer concernant leur caractère intégratif.

Nous nous sommes limités pour remplir le tableau 2 à ce qui était clairement rapporté dans les articles, ou à ce qui était suffisamment proche ou logique concernant un critère donné et son explication via un modèle donné. Par exemple le fait que les modèles de codage prédictif Bayésien donnent une explication aux anomalies des N400 découle de notre propre analyse du fait que le N400 et le P300 sont deux potentiels mesurés en paradigme « oddball » (stimulus discordant) qui objectivent l'incapacité des schizophrènes à prédire les différents stimuli. Il n'est cependant pas cité dans ces différents articles concernant le codage prédictif Bayésien.

Nous notons d'ailleurs que pour aucun modèle nous n'avons trouvé explicité un lien entre le modèle et le taux d'erreurs d'antisaccades élevé, ainsi que concernant les anomalies de flexibilité cognitive objectivées par le WCST. De plus nous n'avons trouvé que très peu d'explications concernant les altérations de la perception du temps. Enfin les modèles nous semblant les plus complets n'expliquent pas les déficits en mémoire de travail ni les déficits de rapidité de traitement.

Ainsi certains auteurs pourraient nous reprocher de n'avoir pas perçu dans leur modèle et leurs hypothèses une explication à un ou plusieurs critères du tableau 2 qui pourrait peut-être être extrapolée. Le fait de s'appliquer à le faire, pour tous les modèles, concernant les critères ne semblant pas remplis de manière évidente à la lecture des articles, nous semble dépasser de loin notre travail.

Par exemple, le fait de savoir si le modèle de FRISTON de 2016 (réunissant l'hypothèse de la déconnexion, le codage prédictif bayésien et le modèle de FRITH) explique ou non les déficits en mémoire de travail, les déficits en flexibilité cognitive, les déficits de rapidité de traitement, les déficits en mémoire épisodique, la perception du temps altérée et/ou les anomalies de saccades oculaires pourrait être l'objet de réflexion d'un travail ultérieur.

Les critères que nous avons sélectionnés l'ont été selon ce qui nous semblait pertinent en ayant effectué notre revue de littérature. Ils pourraient être discutés, revus et actualisés selon les évolutions scientifiques.

De plus le caractère intégratif comme critère de validité ou d'intérêt concernant la modélisation cognitive de la schizophrénie est un parti pris qui pourrait être discuté, notamment du fait qu'une

grande partie de la littérature s'applique à modéliser la schizophrénie selon les dimensions symptomatiques (positives, négatives et cognitives) de manière ciblée.

Nous avons de plus remarqué en lisant ces différents modèles que la plupart se recouper et s'appuient les uns sur les autres. On peut envisager que les conséquences de l'encodage aberrant de la précision soient à l'origine de déficits de haut niveau comme décrit dans le modèle d'ADAMS, de FRISTON et FRITH comme par exemple les déficits en métareprésentations. Cependant l'étude de ce bas niveau permettant d'expliquer l'ensemble des troubles suffit-elle ou une étude plus précise de chaque dimension symptomatique est-elle nécessaire pour permettre une prise en charge adaptée ?

De plus les hypothèses évoquées par DEHAENE et al. concernant les GNW, qui n'en sont encore qu'à leurs débuts, semblent pouvoir ajouter un degré de complexité au débat concernant la modélisation cognitive de la schizophrénie qui pourrait avoir une importance clinique, de même concernant la question des inférences circulaires de JARDRI et al.. Nous n'avons malheureusement pas pu les intégrer plus à notre réflexion étant donné l'état d'avancée scientifique actuel.

D) Des modèles qui s'intègrent les uns aux autres :

Pour finir cette discussion nous proposons une modélisation visuelle de notre compréhension de l'intrication des différents modèles cognitifs de la schizophrénie entre eux.

Pour être mieux compris nous donnerons l'exemple du concept de métareprésentations de FRITH. Nous noterons d'abord qu'il recoupe nécessairement les notions de théorie de l'esprit et de self-monitoring mais aussi celui de l'action volontaire orientée vers un but.

Comme nous l'avons vu il a été recoupé avec la notion de déconnexion mais aussi celle de codage prédictif et de fonctionnement Bayésien.

On peut aisément faire le lien entre le fait de devoir se représenter des représentations et les déficits d'intégration du contexte.

De plus la notion de métareprésentations est nécessaire pour pouvoir se souvenir de soi dans une situation donnée, on retrouve donc un recoupement avec la conscience autoérotique.

Le self-monitoring et les métareprésentations doivent, nous l'avons vu, permettre d'inhiber les sensations ayant peu d'intérêt et/ou d'origine interne et jouent donc un rôle dans la saillance aberrante des stimuli.

Etant donnée la définition faite du concept de dysmétrie cognitive, il recoupe nécessairement les métareprésentations qui sont une fonction nécessaire à la bonne intégration et transmission de l'information de manière neurophysiologique. Cependant ce modèle étant surtout la mise en place d'un cadre de travail pour les suivants il ne nous semble pas adéquat de le faire figurer sur notre figure.

Ceci n'est qu'un exemple du cheminement entre les différentes théories qui nous a aidé à construire cette figure. Elle est bien sûr discutable. Elle nous semble cependant intéressante du fait qu'elle pointe l'intrication entre les différentes théories cognitives. Elle montre à quel point certaines sont centrales quand d'autres sont à la marge.

Tel que nous le comprenons il existe des déficits centraux et nécessaires pour voir apparaître les phénotypes schizophréniques et qui sont ceux que nous avons décrits dans les endophénotypes neuropsychologiques et neurophysiologiques. De l'interaction de ces derniers avec l'environnement et de l'individu à lui-même vont pouvoir émerger les déficits neurocognitifs et les différents phénotypes schizophréniques. Ainsi les modèles en périphérie concernant notre figure seraient ceux

étudiant plutôt une certaine dimension phénotypique avec souvent l'étude de fonctions de plus haut niveau. Peut-être l'ensemble de ces modèles est-il nécessaire pour permettre la compréhension globale de ce que nous appelons aujourd'hui la schizophrénie, de son spectre et de ces différentes expressions phénotypiques.

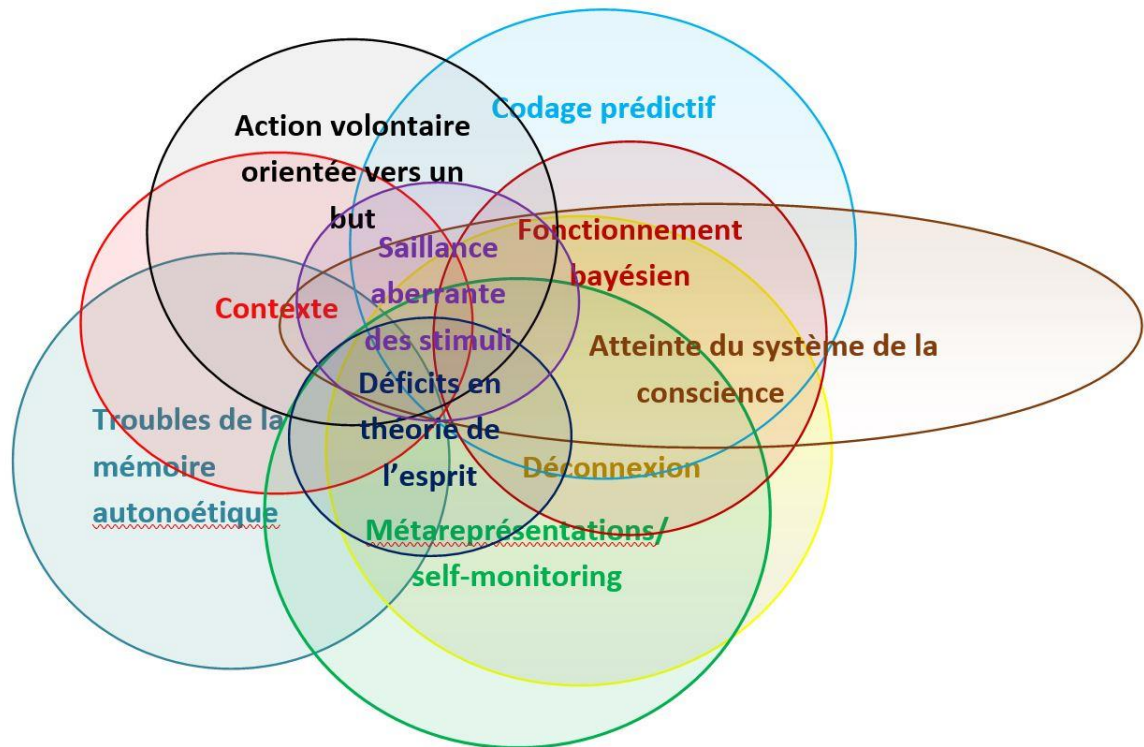


FIGURE 21 Les modèles cognitifs actuels existants pour la schizophrénie et leurs intrications.

E) Ce que nous retenons et proposons comme explications cognitives concernant la schizophrénie :

Ainsi, nous retenons que depuis FRITH en 1992 la modélisation cognitive de la schizophrénie a beaucoup évolué. Les actualisations de ce modèle et les autres modèles proposés, avec parfois une intégration des uns aux autres, ont permis une avancée théorique importante.

Cependant, d'après les résultats et l'analyse que nous en avons faite, nous retenons que la modélisation Bayésienne du fonctionnement cérébral associé au codage prédictif constitue réellement un nouveau paradigme. Il permet une compréhension plus profonde de la pathologie schizophrénique et semble pouvoir trouver un lien entre toutes les expressions phénotypiques différentes. Ce lien était suggéré depuis la caractérisation de la démence précoce par KRAEPELIN et l'apparition du nom de schizophrénie sous BLEULER sans que ces derniers n'aient les outils nécessaires pour le formaliser de manière théorique.

Nous retenons qu'actuellement l'explication la plus satisfaisante concernant la schizophrénie est celle d'un encodage aberrant de la précision ou de l'incertitude altérant le fonctionnement Bayésien du cerveau permettant le codage prédictif.

Cette dernière serait expliquée par des anomalies génétiques et épigénétiques qui mèneraient, plus ou moins en lien avec les facteurs de stress (selon les anomalies génétiques, leur nombre et interactions), à une mauvaise neuromodulation.

Ainsi la plasticité synaptique dépendante des récepteurs à NMDA modulée par la dopamine, l'acétylcholine et la sérotonine, qui modulerait elle-même l'excitabilité des cellules pyramidales superficielles, serait anormale. Cela entraînerait un échec de neuromodulation de l'excitabilité de ces cellules corticales médiée par voie GABAergique qui conduirait à un mauvais encodage de la précision ou de l'incertitude de l'intégration sensorielle et des croyances. Cela serait médié par une mauvaise connexion entre les aires corticales et serait objectivable par les anomalies concernant les ondes cérébrales gamma.

Cette anomalie mènerait le patient à devoir se reposer sur ses sens (bottom-up) sans jamais pouvoir prévoir les entrées sensorielles (car des erreurs de prédiction apparaissent sans cesse en lien avec une sensibilité trop grande du système de codage prédictif) et sans donc jamais les atténuer comme nous faisons tous au quotidien. Ainsi on observerait l'apparition des anomalies de la négativité de discordance (MMN), du P50, du P300, du N400 et de l'inhibition du réflexe de sursaut (PPI). De même cela explique les déficits d'atténuation sensorielle et les résultats de la « force-matching illusion », la saillance aberrante des stimuli et les déficits attentionnels.

De plus le patient ne pouvant prédire la conséquence de ses actions avant que celles-ci ne soient passées par les entrées sensorielles, il apparaît un déficit de self-monitoring donnant lieu aux signes neurologiques doux (NSS), aux anomalies de poursuites oculaires (SPEM) et de saccades oculaires.

Il ne peut donc pas se servir de son expérience pour inhiber un stimulus ou une action ou une pensée, ce qui explique l'attention réduite envers la perte, les déficits d'inhibition latente ainsi que l'automatisme mental. Cela donne lieu au moins en partie à la désorganisation de la pensée, du langage, des affects et du comportement. Le fait de ne pouvoir prévoir la conséquence de ses actions et de ne pas pouvoir supprimer les sensations d'être immobile mènerait à la catatonie.

Ainsi, incapable de formuler des inférences (top-down) correctes expliquant ses entrées sensorielles (bottom-up), le patient présente une mauvaise intégration contextuelle des preuves sensorielles. Cette particularité explique les déficits d'attribution, la résistance aux illusions dépendantes des prédictions, ainsi que les déficits de reconnaissance des émotions sur les visages.

Les déficits en métareprésentations apparaissent donc car le patient est incapable de se représenter ce qu'il peut ressentir ou penser. Il devient dès lors difficile pour lui de se représenter ses buts et de conduire des actions vers ses buts. On voit ainsi apparaître l'aboulie, l'anergie, l'apathie, l'apragmatisme, le désintérêt, l'incurie, la froideur affective, la fluence verbale impactée, et les troubles de la pensée, du langage, du comportement et des affects.

De plus ces déficits de représentation des buts peuvent rendre difficile la mise en place des capacités intellectuelles de manière explicite et conduire aux déficits d'apprentissage et de mémorisation ainsi que de raisonnement et d'utilisation des fonctions exécutives et de résolution de problème.

Les déficits en théorie de l'esprit découlent naturellement des déficits en métareprésentations. En effet, la théorie de la simulation, qui est dominante dans le cognitivisme actuel, nous dit qu'il est nécessaire afin de pouvoir inférer concernant les pensées et sensations d'autrui de pouvoir au préalable le faire pour soi. Comment en effet inférer correctement concernant les sensations et pensées d'autrui quand on a des difficultés à le faire avec les siennes et à attribuer un stimulus à soi ou à l'autre ? Ces déficits entraineraient donc, avec les difficultés de reconnaissance des émotions

faciales, des déficits de cognitions sociales probablement en lien avec l'apparition de la symptomatologie négative (pauvreté du discours, retrait social).

L'hypothèse veut que le patient pressurisé par son environnement s'adapte à sa condition première et qu'il cherche à compenser ces déficits par des modifications cognitives et comportementales. Ainsi on verrait apparaître le biais de saut à la conclusion (JTC) comme une adaptation nécessaire au mauvais encodage de la précision. Le patient étant déficitaire pour conclure quant à ses entrées sensorielles va se mettre à le faire de manière anticipée et trop rigide.

C'est à notre sens ici que le patient risque de faire son premier épisode psychotique et entrer dans la pathologie schizophrénique proprement dite. En effet, sensibilisé par une période de stress nécessitant une adaptation de ses représentations du monde et de sa place dans celui-ci (telle que l'adolescence ou le passage à l'âge adulte, notamment dans certaines familles où cela pose la question du fonctionnement systémique), son système d'inférence déséquilibré depuis longtemps peut finir par être submergé par la saillance aberrante des stimuli et ses déficits d'inhibition. Les sensations arrivent en haut des aires corticales et donc à la conscience plus souvent. Le patient vivant des sensations inhabituelles peut réagir avec anxiété et des affects négatifs (stade EMR).

S'il cherche à expliquer ces sensations anormales à l'aide de son système d'inférence codant mal la précision et avec un biais de saut à la conclusion (JTC), il risque de développer des idées délirantes à propos de leur origine. Une fois les idées délirantes émises par le système d'inférence de manière trop précise, elles sont peu mobilisables par les entrées sensorielles (bottom-up) qui n'influencent alors presque plus les inférences (top-down).

En revanche, comme nous l'avons vu, la perception est dépendante des inférences. Ainsi les inférences trop rigides (délire) mènent à une perception construite selon ces dernières et ainsi apparaissent les hallucinations de toutes sortes et les perceptions délirantes.

De plus les idées délirantes ayant une interaction avec les sensations anormales déjà présentes, un syndrome d'influence va pouvoir se créer en lien avec les déficits de self-monitoring et d'atténuation sensorielle. Le patient cherchant à expliquer le fait de ne pas percevoir l'intention de bouger et percevant les mouvements comme provoqués par l'extérieur (car ses sensations ne sont pas prédites et donc pas atténuées) en conclue qu'il est dirigé par une force extérieure.

De même la pensée va pouvoir être perçue de manière partielle ou totale comme provenant de l'extérieur et être interprétée comme une voix provenant de l'extérieur ou de l'intérieur du patient (hallucinations verbales). Elle va pouvoir aussi être modifiée par cette force et on arrive ainsi à pouvoir avoir des sensations que les pensées sont imposées, volées ou diffusées.

Par la suite nous pourrions évoquer les déficits de conscience autoéotique qui en sont une conséquence et impactent le sujet dans la construction de son histoire personnelle et donc dans sa relation au monde, ce qui influe en top-down sur l'ensemble des déficits possibles sus-cités.

Ainsi l'ensemble de ces déficits et particularités cognitives ont un impact les uns sur les autres étant données leurs interactions respectives et mènent à une expression phénotypique singulière, évolutive et dépendante de chaque processus/niveau cognitif et de l'importance du déficit qu'il présente ou non. La physiopathologie est ainsi extrêmement complexe et intriquée étant donné le niveau très bas du système d'inférence et des dysfonctionnements variables qui peuvent être occasionnés par un mauvais encodage de la précision ou de l'incertitude. Il resterait à y intégrer plus précisément les atteintes du système de la conscience, les inférences circulaires et les biais cognitifs de plus haut niveau pouvant s'exprimer aussi de manière variable.

On rappelle ici que chaque patient peut avoir un ou plusieurs endophénotypes présents de manière plus ou moins importante, selon son héritage génétique, les mutations de novo et son épigénétique. Ceci explique d'autant plus la variabilité phénotypique d'un patient à l'autre et ceci notamment en lien avec leurs antécédents et parcours de vie respectifs.

Nous tenons à rappeler ici que les déficits en métareprésentations (et donc théorie de l'esprit), en self-monitoring et en actions orientées vers un but décrits par FRITH en 1992 sont toujours d'actualité et conduisent à une expression phénotypique en lien avec les particularités endophénotypiques créées par l'encodage aberrant de la précision ou de l'incertitude.

Conclusion :

L'entité « schizophrénie » reste à ce jour discutée dans le monde. Cependant on retrouve une cohérence certaine concernant ce concept grâce aux notions de phénotypes et d'endophénotypes. Il semble d'intérêt que cette entité évolue, comme c'est le cas dans le DSM, vers la notion de spectre car la présence d'endophénotypes objective la pertinence de cette notion.

Ces endophénotypes semblent être des marqueurs et des facteurs de risque d'évolution vers la schizophrénie. Ils entrent dans le développement de la maladie et des caractéristiques phénotypiques qui en émergent. Il semblerait ainsi intéressant d'évaluer ce qui différencie du point de vue des mécanismes adaptatifs les schizophrènes des schizotypiques. En effet ces derniers présentent les mêmes endophénotypes et des similarités concernant le phénotype. Ils sont cependant bien moins impactés du point de vue fonctionnel ce qui semble pouvoir être utile du point de vue de la thérapie.

De plus la caractérisation des endophénotypes en tant que marqueurs et facteurs de risque devrait pouvoir bénéficier aux apparentés (entre autres) afin de permettre la mise en place de mesures de prévention ciblée comme c'est déjà le cas pour certains cancer (côlon, sein).

La modélisation cognitive intégrative tente de trouver une cohérence à la notion de schizophrénie et cherche à expliquer le lien entre des phénotypes très divers au travers d'un déficit cognitif précis. Elle a vu émerger depuis 1992 de nouveaux paradigmes essentiels avec le codage prédictif et le fonctionnement Bayésien, et notamment le codage aberrant de l'incertitude.

Cependant l'intérêt des hypothèses de FRITH de 1992 et des actualisations faites depuis reste entier et le modèle actuel qui s'appuie fortement dessus. Les anomalies de self-monitoring et de théorie de l'esprit ont d'ailleurs depuis été objectivées formellement. De plus d'autres hypothèses ont été formulées et semblent pouvoir expliquer certaines dimensions symptomatiques de manière plus précise.

L'intérêt de ces nouveaux modèles scientifiques est qu'ils sont prédictifs. Ils peuvent donc être vérifiés expérimentalement selon les prédictions qu'ils émettent. De plus ils peuvent être modélisés de manière mathématique et vérifiés de manière informatique. Il pourrait d'ailleurs être intéressant de reprendre l'ensemble des critères du tableau non remplis par les différents modèles et de chercher à objectiver le fait qu'ils soient ou non expliqués par les modèles en question. De plus, si nous avons oublié des critères qui paraissent pertinents aux yeux de certains pour caractériser la pathologie, il pourrait être intéressant de vérifier leur explication ou non par ces modèles.

Il semble intéressant d'ajouter que l'initiative Research Domain Criteria (RDoC) du NIMH (National Institute of Mental Health) tente actuellement d'investiguer les troubles psychiatriques en se détachant des critères DSM et en ciblant les hauts domaines cognitifs tels que l'émotion, la cognition, la motivation et le comportement social. Le but de cette démarche disruptive est d'identifier des biomarqueurs et des endophénotypes pour permettre une avancée dans la recherche psychiatrique(202). De même, la MATRICS a défini des critères d'évaluation précis concernant les déficits cognitifs dans la schizophrénie(203). C'est à notre sens par la confrontation des modèles cognitifs computationnels intégratifs appliqués aux pathologies du DSM (et notamment ceux en lien avec le codage prédictif sous-tendu par le modèle Bayésien(204)) avec les avancées scientifiques de l'initiative RDoC qu'arrivera une compréhension scientifique plus globale du fonctionnement humain, des troubles psychiatriques, de leurs spectres et dimensions, et cela notamment concernant la schizophrénie. Ainsi les futures recherches devraient intégrer ces différents critères scientifiques. Tout ceci devrait être recoupé avec l'imagerie fonctionnelle et la neurobiologie.

De plus, en évoquant un autre courant de pensée, il nous semblerait pertinent d'investiguer un lien possible entre l'altération du codage de la précision ou de l'incertitude et donc du codage prédictif, et les apprentissages précoces et au cours de l'évolution de l'individu.

Il est intéressant de noter que peu de prises en charge en TCC ou en remédiation cognitive s'appuient à ce jour sur les dernières hypothèses que nous avons évoquées. On remarque en effet que les thérapies actuelles s'appuient beaucoup sur les déficits en cognitions sociales ou en métareprésentations et pas sur les déficits du système d'inférence et leurs conséquences(28,30,34,53,157,190). Nous ne pouvons qu'espérer que de telles thérapies puissent être théorisées puis mises en œuvre et qu'elles soient efficaces(205). De plus il nous semblerait pertinent qu'un bilan préthérapeutique prenant en compte les phénotypes et les endophénotypes schizophréniques, puisse être proposé aux patients de manière plus systématique afin d'étayer la prise en charge (psycho)thérapeutique.

Nous n'avons rien trouvé concernant les déficits de self-monitoring chez les apparentés alors même qu'ils seraient présents dans l'ensemble du spectre par ailleurs. Il pourrait être intéressant d'effectuer des recherches bibliographiques à ce sujet et peut-être de mener des expériences afin de chercher à les objectiver ou à les infirmer. En effet comme nous l'avons vu ces déficits auraient une grande importance dans l'émergence des troubles schizophréniques.

Toutes ces théories peuvent être utiles au patient, notamment si elles s'appliquent à prévenir l'apparition de la maladie. En effet le taux de rémission de la schizophrénie est encore faible. Les EMR constituent un champ de recherche et de thérapie primordial à nos yeux. En effet le fait de prévenir l'apparition du premier épisode psychotique semble efficace pour retarder ou empêcher l'apparition de la schizophrénie(4,157). Ceci peut être expliqué par les processus de développement de la pathologie décrits ci-dessus.

En effet, comme nous l'avons vu, le fait de développer le premier épisode psychotique serait dépendant de la réaction du patient à ses sensations inhabituelles. Le délire et les croyances erronées qui le composent apparaîtraient donc lorsqu'il cherche à expliquer ces dernières. De plus, une fois générées, ces croyances erronées seraient particulièrement difficiles à modifier, et par un effet top-down elles modifieraient les perceptions.

Nous ne pouvons ici nous empêcher de faire le lien avec les thérapies du corps et de l'esprit en tête desquelles nous placerions ici la méditation en pleine conscience, les thérapies ACT (Acceptance and Commitment Therapy/ thérapie d'acceptation et d'engagement) et le yoga. En effet la pleine conscience est l'art de rester dans l'instant présent et d'accepter les sensations, les pensées et les émotions pour ce qu'elles sont sans chercher à les expliquer(206,207). Les thérapies ACT s'appuient sur cette pratique et la théorie des cadres relationnels. La théorie des cadres relationnels et les notions d'évitement et d'exposition des TCC nous apprennent que plus nous tentons de fuir une sensation, une pensée, une émotion, plus elle reviendra et plus elle sera impactante(208). Des études ont d'ailleurs montré que le fait de chercher à fuir ses hallucinations auditives mène à leur aggravation(209,210). Les thérapies ACT et la pleine conscience favorisent de plus la flexibilité cognitive(206–208) dont l'impact est décrit comme important (ne serait-ce qu'en lien avec le biais de saut à la conclusion) dans l'apparition des troubles selon les modèles cognitifs sus-décrits.

Nous supputons donc que la psychoéducation des patients EMR autour de ces notions et des modèles cognitifs, notamment ceux concernant la formation des croyances et comment la perception est modifiée par les croyances, pourrait permettre une prévention du premier épisode psychotique. De plus, cette psychoéducation associée à l'apprentissage de la méditation en pleine conscience pourrait permettre une normalisation du vécu et la mise en place d'un travail métacognitif. La méditation a de

plus montré son efficacité pour la réduction et la prévention du stress(206,207) qui semble être un élément clef de l'entrée dans la maladie schizophrénique. Nous pourrions d'ailleurs tenter de modéliser une telle action thérapeutique en lien avec les différents modèles sus-décrits (par une modification des mécanismes top-down et donc du développement du délire et de son influence sur la perception ?)

Dans le même esprit nous tenons à noter que le yoga s'est prouvé efficace en ce qui concerne la remédiation des troubles négatifs dans la schizophrénie(211). Il pourrait être intéressant d'intégrer le yoga aux modèles décrits plus haut afin de comprendre ce qui fait son efficacité.

Bibliographie :

1. Franck N. Clinique de la schizophrénie. EMC - Psychiatr. janv 2013;10(1).
2. Franchi J-AM, Dury JV, Cermolacce M. Endophénotypes neurophysiologiques et trouble schizophrénique : naissance et évolution d'un concept clinique. Encéphale. 30 déc 2012;38(S3):103-9.
3. Frith CD. Neuropsychologie cognitive de la schizophrénie. Presses universitaires de France; 1996. 208 p. (Psychiatrie ouverte. Nodules).
4. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. Nat Rev Drug Discov. juill 2016;15(7):485-515.
5. Krebs Marie-Odile, INSERM. Schizophrénie. Dossier d'information [Internet]. Paris: Institut national de la santé et de la recherche médicale; 2014. 5 p. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/schizophrénie>
6. Nicolas FRANCK. Chapitre 12 : Schizophrénie et autres troubles psychotiques. In: Manuel de psychiatrie 2ème édition. Elsevier Masson; 2012.
7. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. Lancet. 10 mai 2014;383(9929):1677-87.
8. Os J van, Kapur S. Schizophrenia. The Lancet. 22 août 2009;374(9690):635-45.
9. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. Nat Rev Dis Primer. 12 nov 2015;1:nrdp201567.
10. Andreasen NC. Schizophrenia: the fundamental questions. Brain Res Rev. 1 mars 2000;31(2):106-12.
11. Javitt DC. When doors of perception close: bottom-up models of disrupted cognition in schizophrenia. Annu Rev Clin Psychol. 2009;5:249-75.
12. Frith C. The neural basis of hallucinations and delusions. C R Biol. févr 2005;328(2):169-75.
13. Krebs Marie-Odile. Vulnérabilité cognitive à la schizophrénie. Encéphale. 2000;SP 3 vol 26:1-3.
14. Ey H, Bernard P, Brisset C. Manuel de Psychiatrie. Broché; 2010.
15. Mueser KT, Jeste DV. Clinical handbook of schizophrenia. The Guilford Press. 2008.
16. Kraepelin E. Dementia, Praecox and Paraphrenia [Internet]. 1919. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/document/20861990/1919-Dementia-Praecox-and-Paraphrenia-by-Emil-Kraepelin-1856-1926>
17. Lysaker PH, Dimaggio G. Metacognitive capacities for reflection in schizophrenia: Implications for developing treatments. Schizophr Bull. 2014;40(3):487-91.
18. Peretti C-S, Chopin M-V. La schizophrénie, pathologie de la conscience ? Rech En Psychanal. 2009;(7):25-38.

19. Van Os J. « Schizophrenia » does not exist. *BMJ*. 2 févr 2016;352:i375.
20. Bouvarel A, Martin R, Tremblay PH, Danion J-M. Les schizophrénies: une approche cognitive: un entretien avec Jean-Marie-Danion. CNASM; 2001.
21. Brunet-Gouet E. La clinique schizophrénique à l'épreuve des neurosciences sociales. *Evol Psychiatr (Paris)*. 2007;1 vol 72:113-23.
22. Sarfati Y. Déficit en théorie de l'esprit dans la schizophrénie. *Enfance*. 1999;(3):294-303.
23. Abel T, Nickl-Jockschat T. *The Neurobiology of Schizophrenia*. San Diego: Academic Press; 2016.
24. Van Der Linden Martial, Danion Jean-Marie, Agniel A. *La psychopathologie : une approche cognitive et neuropsychologique*. Marseille: Solal; 2000. 389 p.
25. Huron C, Danion Jean-Marie. La schizophrénie, une pathologie des états subjectifs de conscience ? *Confront Psychiatr*. 2000;41:295-321.
26. Blondeau C, Nicole L, Lalonde P. Schizophrénie et réadaptation. Interventions spécifiques selon les phases de la maladie. *Ann Med Psychol (Paris)*. 2006;10 vol 164:869-76.
27. Boulanger M, Neumann A, Blairy S. Déficits de la conscience auto-néotique et de la mémoire autobiographique : résultats d'une intervention cognitive dans la schizophrénie. *Prat Psychol*. 28 mars 2017;
28. Franck Nicolas, Chambon Valérian, Kaliuzhna Mariia, Van der Henst Jean-Baptiste, Brunet Gouet Eric, OKER Ali, et al. *Cognition sociale et schizophrénie : outils d'évaluation et de remédiation*. Paris: Elsevier Masson; 2014. 13-271 p. (Médecine et psychothérapie).
29. Saoud Mohamed, Senn M, Dalery Jean, Amado I. Les sciences cognitives ouvrent-elles des voies thérapeutiques dans la schizophrénie ? Discussion. *Encéphale*. 2006;octobre cahier 4:903-7.
30. Hasson-Ohayon I. Integrating cognitive behavioral-based therapy with an intersubjective approach: Addressing metacognitive deficits among people with Schizophrenia. *J Psychother Integr*. 2012;22(4):356-74.
31. Beck AT, Rector NA. *Cognitive Approaches to Schizophrenia: Theory and Therapy*. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1(1):577-606.
32. Gather C, Penn D, Otto M, Goff DC. Cognitive therapy for delusions in schizophrenia: Models, benefits, and new approaches. *J Cogn Psychother*. 2004;18(3):207-21.
33. Hajós M. Targeting information-processing deficit in schizophrenia: a novel approach to psychotherapeutic drug discovery. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27(7):391-8.
34. Rivera M-J, Lecardeur L. Comment remédier la cognition sociale chez les personnes souffrant de schizophrénie ? *Rev Neuropsychol*. 1 janv 2016;8(1):31-7.
35. Roy M, Roy M-A, Grondin S. Perturbed consciousness in schizophrenia: An evaluation of C.D. Frith's model. *Encéphale*. 2008;34(4):369-75.
36. Friston K. Disconnection and cognitive dysmetria in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2005;162(3):429-32.

37. Friston K, Brown HR, Siemerkus J, Stephan KE. The dysconnection hypothesis (2016). *Schizophr Res.* oct 2016;176(2-3):83-94.
38. Frith CD. Schizophrenia and theory of mind. *Psychol Med.* avr 2004;34(3):385-9.
39. Fletcher PC, Frith CD. Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* janv 2009;10(1):48-58.
40. Cottraux J. TCC et neurosciences. Masson; 2009. 240 p.
41. Torres IJ, O'Leary DS, Andreasen NC. Symptoms and interference from memory in schizophrenia: Evaluation of Frith's model of willed action. *Schizophr Res.* 2004;69(1):35-43.
42. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev.* 1 janv 2015;15(157):39-44.
43. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* avr 2003;160(4):636-45.
44. Cichon S, Ripke S. Chapter 3 - Insights From Genome-Wide Association Studies (GWAS). In: *The Neurobiology of Schizophrenia.* San Diego: Academic Press; 2016. p. 39-50.
45. Miller GA, Rockstroh BS. Chapter 2 - Progress and Prospects for Endophenotypes for Schizophrenia in the Time of Genomics, Epigenetics, Oscillatory Brain Dynamics, and the Research Domain Criteria. In: *The Neurobiology of Schizophrenia.* San Diego: Academic Press; 2016. p. 17-38.
46. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: Its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12(3):271-87.
47. Andreasen NC. A Unitary Model of Schizophrenia: Bleuler's Fragmented Phrene as Schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry.* 1 sept 1999;56(9):781-7.
48. Neustadter E, Mathiak K, Turetsky BI. Chapter 13 - EEG and MEG Probes of Schizophrenia Pathophysiology. In: *The Neurobiology of Schizophrenia.* San Diego: Academic Press; 2016. p. 213-36.
49. Van Der Weiden, Prikken M, van H. Self-other integration and distinction in schizophrenia: A theoretical analysis and a review of the evidence. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;57:220-37.
50. Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. Dysconnection in Schizophrenia: From Abnormal Synaptic Plasticity to Failures of Self-monitoring. *Schizophr Bull.* mai 2009;35(3):509-27.
51. McNally JM, McCarley RW. Gamma band oscillations: A key to understanding schizophrenia symptoms and neural circuit abnormalities. *Curr Opin Psychiatry.* 2016;29(3):202-10.
52. Chambon V. Troubles de la lecture intentionnelle dans la schizophrénie : l'apport du formalisme bayésien. In: *Cognition sociale et schizophrénie : outils d'évaluation et de remédiation.* 2014.
53. Millan MJ, Fone K, Steckler T, Horan WP. Negative symptoms of schizophrenia: Clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1 mai 2014;24(5):645-92.
54. Berkovitch L, Dehaene S, Gaillard R. Disruption of Conscious Access in Schizophrenia. *Trends Cogn Sci.* 2017;21(11):878-92.

55. Keefe RSE, Harvey PD. Cognitive Impairment in Schizophrenia. In: Novel Antischizophrenia Treatments-Handbook of Experimental Pharmacology 213. Springer. München: Geyer Mark A. Gross Gerhard; 2012.
56. Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci.* 1 janv 2012;16(1):27-34.
57. Barch DM. The cognitive neuroscience of schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol.* 2005;1:321-53.
58. Andric S, Maric NP, Mihaljevic M, Mirjanic T, van Os J. Familial covariation of facial emotion recognition and IQ in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 30 déc 2016;246:52-7.
59. Adams RA, Stephan KE, Brown HR, Frith CD, Friston KJ. The Computational Anatomy of Psychosis. *Front Psychiatry.* 30 mai 2013;4.
60. Underwood R, Kumari V, Peters E. Cognitive and neural models of threat appraisal in psychosis: A theoretical integration. *Psychiatry Res.* 2016;239:131-8.
61. Sarin F, Wallin L. Cognitive model and cognitive behavior therapy for schizophrenia: An overview. *Nord J Psychiatry.* 2014;68(3):145-53.
62. Nguyen J, Majmudar U, Papatomas TV, Silverstein SM, Torres EB. Schizophrenia: The micro-movements perspective. *Neuropsychologia.* 2016;85:310-26.
63. Krishnan RR, Kraus MS, Keefe RSE. Comprehensive model of how reality distortion and symptoms occur in schizophrenia: Could impairment in learning-dependent predictive perception account for the manifestations of schizophrenia? *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;65(4):305-17.
64. Phillips WA, Silverstein SM. Convergence of biological and psychological perspectives on cognitive coordination in schizophrenia. *Behav Brain Sci.* 2003;26(1):65-82.
65. Danckert J, Saoud M, Maruff P. Attention, motor control and motor imagery in schizophrenia: Implications for the role of the parietal cortex. *Schizophr Res.* 2004;70(2-3):241-61.
66. Yang N-B, Tian Q, Fan Y, Bo Q-J, Zhang L, Li L, et al. Deficits of perceived spatial separation induced prepulse inhibition in patients with schizophrenia: Relationships to symptoms and neurocognition. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1).
67. Duboc C, Sundby C. Fonctions exécutives dans la schizophrénie. *EMC - Psychiatr.* 2012;37-091-A-30 vol 9-1:1-8.
68. Cannon TD. How Schizophrenia Develops: Cognitive and Brain Mechanisms Underlying Onset of Psychosis. *Trends Cogn Sci.* 2015;19(12):744-56.
69. Kapur S. Psychosis as a State of Aberrant Salience: A Framework Linking Biology, Phenomenology, and Pharmacology in Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1 janv 2003;160(1):13-23.
70. Siever LJ, Davis KL. The Pathophysiology of Schizophrenia Disorders: Perspectives from the Spectrum. *Am J Psychiatry.* 2004;161(3):398-413.
71. Brown M, Kuperberg GR. A hierarchical generative framework of language processing: Linking language perception, interpretation, and production abnormalities in schizophrenia. *Front Hum Neurosci.* 2015;9(NOV).

72. Doughty OJ, Done DJ, Lawrence VA, Al-Mousawi A, Ashaye K. Semantic memory impairment in schizophrenia - Deficit in storage or access of knowledge? *Schizophr Res.* 2008;105(1-3):40-8.
73. Danion J-M, Huron C, Vidailhet P, Berna F. Functional mechanisms of episodic memory impairment in schizophrenia. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* nov 2007;52(11):693-701.
74. Guinjoan SM, de A, Villarreal MF, Abusamra V, Nemeroff CB. From semantic to social deficits: Dysfunction of the nondominant posterior perisylvian area in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2015;27(4):254-61.
75. Landgraf S, Amado I, Berthoz A, Krebs M-O, van der M. Cognitive Identity in schizophrenia: Vision, space, and body perception from prodrome to syndrome. *Curr Psychiatry Rev.* 2012;8(2):119-39.
76. Azorin Jean-Michel, Kaladjian A, Fakra E. Origine et renouveau du concept de démence dans la schizophrénie. *Ann Médicopsychologiques.* 2006;6 vol 164:457-62.
77. Mortimer AM. The neuropsychology of schizophrenia. *Psychiatry.* 2008;7(10):435-9.
78. Adams RA, Friston KJ. Chapter 16 - Brain Computations in Schizophrenia. In: *The Neurobiology of Schizophrenia.* San Diego: Academic Press; 2016. p. 283-95.
79. Javitt DC. Meeting overview: Sensory perception and schizophrenia, Lausanne, Switzerland June 31-July 1, 2014. *Schizophr Res Cogn.* 2015;2(2):42-5.
80. Moran PM. Chapter 21 - Behavioral Phenotypes of Genetic Mouse Models: Contributions to Understanding the Causes and Treatment of Schizophrenia. In: *The Neurobiology of Schizophrenia.* San Diego: Academic Press; 2016. p. 383-96.
81. Gründer G, Cumming P. Chapter 7 - The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Current Status. In: *The Neurobiology of Schizophrenia.* San Diego: Academic Press; 2016. p. 109-24.
82. Heathcote A, Suraev A, Curley S, Gong Q, Love J, Michie PT. Decision processes and the slowing of simple choices in schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 2015;124(4):961-74.
83. Karantinos T, Tsoukas E, Mantas A, Kattoulas E, Stefanis NC, Evdokimidis I, et al. Increased intra-subject reaction time variability in the volitional control of movement in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2014;215(1):26-32.
84. Ojeda N, Peña J, Schretlen DJ, Sánchez P, Aretouli E, Elizagárate E, et al. Hierarchical structure of the cognitive processes in schizophrenia: The fundamental role of processing speed. *Schizophr Res.* 2012;135(1-3):72-8.
85. Brunet-Gouet E, Decety J. Social brain dysfunctions in schizophrenia: A review of neuroimaging studies. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 1 déc 2006;148(2):75-92.
86. Billeke P, Aboitiz F. Social cognition in schizophrenia: From social stimuli processing to social engagement. *Front Psychiatry.* 2013;4(FEB).
87. Wiener D, Rybakowski J. Disturbances of social cognition in schizophrenia. *Psychiatr Pol.* 2006;40(2):205-18.
88. Green MF, Horan WP, Lee J. Social cognition in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 16 sept 2015;16(10):nrn4005.

89. Browne J, Penn DL, Raykov T, Pinkham AE, Kelsven S, Buck B, et al. Social cognition in schizophrenia: Factor structure of emotion processing and theory of mind. *Psychiatry Res.* 2016;242:150-6.
90. Champagne-Lavau M, Stip E, Joannette Y. Social cognition deficit in schizophrenia: Accounting for pragmatic deficits in communication abilities? *Curr Psychiatry Rev.* 2006;2(3):309-15.
91. Revsbech R, Mortensen EL, Nordgaard J, Jansson LB, Saebye D, Flensburg-Madsen T, et al. Exploring social cognition in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2017;267(7):611-9.
92. Mier D, Kirsch P. Social-cognitive deficits in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci.* 2016;30:397-409.
93. Schilbach L, Derntl B, Aleman A, Caspers S, Clos M, Diederer KMJ, et al. Differential patterns of dysconnectivity in mirror neuron and mentalizing networks in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2016;42(5).
94. De J, De G, Hodiament PPPG. Sensory processing, neurocognition, and social cognition in schizophrenia: Towards a cohesive cognitive model. *Schizophr Res.* 2013;146(1-3):209-16.
95. Kurtz MM, Richardson CL. Social Cognitive Training for Schizophrenia: A Meta-Analytic Investigation of Controlled Research. *Schizophr Bull.* 1 sept 2012;38(5):1092-104.
96. Shasteen JR, Pinkham AE, Kelsven S, Ludwig K, Payne BK, Penn DL. Intact implicit processing of facial threat cues in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016;170(1):150-5.
97. Michaels TM, Horan WP, Ginger EJ, Martinovich Z, Pinkham AE, Smith MJ. Cognitive empathy contributes to poor social functioning in schizophrenia: Evidence from a new self-report measure of cognitive and affective empathy. *Psychiatry Res.* 2014;220(3):803-10.
98. Bonfils KA, Lysaker PH, Minor KS, Salyers MP. Affective empathy in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2016;175(1-3):109-17.
99. Farrer C, Franck N. Self-monitoring in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rev.* 2007;3(4):243-51.
100. Keefe RSE, Arnold MC, Bayen UJ, Harvey PD. Source monitoring deficits in patients with schizophrenia; a multinomial modelling analysis. *Psychol Med.* 1999;29(4):903-14.
101. Braha Zeintou Sonia, Schenin King Palmyre, Bouaziz Noomane, Isaac Clémence, Moulrier Virginie, Gaudeau Bosma Christian, et al. La mémoire et la source. *Ann Med Psychol (Paris).* 2015;5 vol 173:419-23.
102. Ferchiou A, Schurhoff Franck, Bulzacka E, Mahbouli M, Leboyer M, Szoke Andrei. Mémoire de source : présentation générale et revue des études dans la schizophrénie. *Encéphale.* 2010;4 vol 36:326-33.
103. Griffin JD, Fletcher PC. Predictive Processing, Source Monitoring, and Psychosis. *Annu Rev Clin Psychol.* 2017;13:265-89.
104. Jacquet P.O, Franck N, Demily C. Déficiences du monitoring de la source et hallucinations schizophréniques. *EMC - Psychiatr.* 2012;37-091-A-20 vol 9-1:1-11.
105. Joyce DW, Averbek BB, Frith CD, Shergill SS. Examining belief and confidence in schizophrenia. *Psychol Med.* 2013;43(11):2327-38.

106. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment in schizophrenia: Meta-analysis. *Schizophr Res.* 2009;109(1-3):1-9.
107. Cermolacce M, Lazerges P, Da F, Fakra E, Adida M, Belzeaux R, et al. Theory of mind and schizophrenia. *Encéphale.* 2011;37(SUPPL. 2):S117-22.
108. Mazza M, Pollice R, Pacitti F, Pino MC, Mariano M, Tripaldi S, et al. New evidence in theory of mind deficits in subjects with chronic schizophrenia and first episode: Correlation with symptoms, neurocognition and social function. *Riv Psichiatr.* 2012;47(4):327-36.
109. Pousa E, Duñó R, Brébion G, David AS, Ruiz AI, Obiols JE. Theory of mind deficits in chronic schizophrenia: Evidence for state dependence. *Psychiatry Res.* 2008;158(1):1-10.
110. Corcoran R. La théorie de l'esprit dans la schizophrénie (premiers travaux et développements récents). *Confront Psychiatr.* 2006;46:45-61.
111. Pauly K, Moessnang C. Chapter 17 - Schizophrenia and Functional Imaging. In: *The Neurobiology of Schizophrenia.* San Diego: Academic Press; 2016. p. 297-312.
112. Janssen I, Krabbendam L, Jolles J, Van Os J. Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;108(2):110-7.
113. Raveendran V, Kumari V. Clinical, cognitive and neural correlates of self-monitoring deficits in schizophrenia: An update. *Acta Neuropsychiatr.* 2007;19(1):27-37.
114. Pickup GJ, Frith CD. Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychol Med.* févr 2001;31(2):207-20.
115. McLeod HJ, Gumley A, Schwannauer M. The Impact of Metacognition on the Development and Maintenance of Negative Symptoms. In: *Social Cognition and Metacognition in Schizophrenia: Psychopathology and Treatment Approaches.* 2014. p. 115-35.
116. Pec O, Bob P, Lysaker PH. Trauma, Dissociation and Synthetic Metacognition in Schizophrenia. *Act Nerv Super (Praha).* 1 juin 2015;57(2):59-70.
117. Dehaene S, Frith CD. *The cognitive basis of hallucinations and delusions.* Collège de France; 2011.
118. Frith CD, Blakemore S-J, Wolpert DM. Explaining the symptoms of schizophrenia: Abnormalities in the awareness of action. *Brain Res Rev.* 1 mars 2000;31(2):357-63.
119. Berna F, Potheegadoo J, Allé MC, Coutelle R, Danion J-M. Autobiographical memory and self-disorders in schizophrenia. *Encephale.* 2017;43(1):47-54.
120. Berna F. *La mémoire autobiographique et ses troubles dans la schizophrénie [Thèse d'exercice].* Université de Nancy I. Faculté de médecine; 2006.
121. Ross RM, McKay R, Coltheart M, Langdon R. Jumping to conclusions about the beads task? A meta-analysis of delusional ideation and data-gathering. *Schizophr Bull.* 2015;41(5):1183-91.
122. Moritz S, Pfuhl G, Lüdtke T, Menon M, Balzan RP, Andreou C. A two-stage cognitive theory of the positive symptoms of psychosis. Highlighting the role of lowered decision thresholds. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2017;56:12-20.
123. Parrott M, Koralus P. The erotetic theory of delusional thinking. *Cognit Neuropsychiatry.* 2015;20(5):398-415.

124. Shergill SS, Samson G, Bays PM, Frith CD, Wolpert DM. Evidence for Sensory Prediction Deficits in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1 déc 2005;162(12):2384-6.
125. Versmissen D, Myin-Germeys I, Janssen I, Franck N, Georgieff N, Campo J, et al. Impairment of self-monitoring: part of the endophenotypic risk for psychosis. *Br J Psychiatry*. déc 2007;191(S51):s58-62.
126. ROY M, ROY MA, GRONDIN S. Les perturbations de la conscience dans la schizophrénie : évaluation du modèle de C.D. Frith. *ENCEPHALE*. 2008;4 vol 34:369-75.
127. Martin B, Franck N, Cermolacce M, Falco A, Benair A, Etienne E, et al. Fragile temporal prediction in patients with schizophrenia is related to minimal self disorders. *Sci Rep*. 15 août 2017;7(1):8278.
128. Franck N. Approche neurocognitive des troubles du vécu dans la schizophrénie. *Evol Psychiatr (Paris)*. 2010;3 vol 75:409-19.
129. Birkett PBL. Hodological resonance, hodological variance, psychosis, and schizophrenia: A hypothetical model. *Front Psychiatry*. 2011;2(JUL).
130. Lafargue G, Franck N. Rôle du sens de l'effort dans le syndrome d'influence. *PSN Psychiatr Sci Hum Neurosci*. 2008;3 vol 6:137-48.
131. Leroy F, Beaune D. Langage et schizophrénie : intention, contexte et pseudo-concepts. *Bull Psychol*. 1 févr 2012;Numéro 479(5):567-77.
132. Frith CD. The self in action: Lessons from delusions of control. *Conscious Cogn*. déc 2005;14(4):752-70.
133. Brüne M. « Theory of mind » in schizophrenia: A review of the literature. *Schizophr Bull*. 2005;31(1):21-42.
134. Blakemore SJ, Smith J, Steel R, Johnstone CE, Frith CD. The perception of self-produced sensory stimuli in patients with auditory hallucinations and passivity experiences: evidence for a breakdown in self-monitoring. *Psychol Med*. sept 2000;30(5):1131-9.
135. Sanderson DJ, Lee A, Sprengel R, Seeburg PH, Harrison PJ, Bannerman DM. Altered balance of excitatory and inhibitory learning in a genetically modified mouse model of glutamatergic dysfunction relevant to schizophrenia. *Sci Rep*. déc 2017;7(1):1765.
136. Orban P, Deseilles M, Mendrek A, Bourque J, Bellec P, Stip E. Altered brain connectivity in patients with schizophrenia is consistent across cognitive contexts. *J Psychiatry Neurosci*. 2017;42(1):17-26.
137. Kirschner M, Hager OM, Bischof M, Hartmann-Riemer MN, Kluge A, Seifritz E, et al. Deficits in context-dependent adaptive coding of reward in schizophrenia. *Npj Schizophr*. 15 juin 2016;2:16020.
138. Broyd A, Balzan RP, Woodward TS, Allen P. Dopamine, cognitive biases and assessment of certainty: A neurocognitive model of delusions. *Clin Psychol Rev*. 1 juin 2017;54(Supplement C):96-106.
139. Álvarez R, de la C, Sánchez P. Latent inhibition as a model of schizophrenia: From learning to psychopathology. *Int J Psychol Psychol Ther*. 2003;3(2):251-66.

140. Hemsley DR. A cognitive model for schizophrenia and its possible neural basis. *Acta Psychiatr Scand.* 1994;90:80-6.
141. Weiner I. The « two-headed » latent inhibition model of schizophrenia: Modeling positive and negative symptoms and their treatment. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;169(3-4):257-97.
142. Hemsley DR. The development of a cognitive model of schizophrenia: Placing it in context. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29(6):977-88.
143. Rudolph U, Möhler H. Chapter 9 - Targeting Cognitive Deficits in Schizophrenia via GABAA Receptors: Focus on $\alpha 2$, $\alpha 3$, and $\alpha 5$ Receptor Subtypes. In: *The Neurobiology of Schizophrenia.* San Diego: Academic Press; 2016. p. 149-64.
144. Ayhan Y, Terrillion CE, Pletnikov MV. Chapter 20 - Modeling Schizophrenia in Animals: Old Challenges and New Opportunities. In: *The Neurobiology of Schizophrenia.* San Diego: Academic Press; 2016. p. 353-81.
145. Erickson MA, Albrecht M, Ruffle A, Fleming L, Corlett P, Gold J. No association between symptom severity and MMN impairment in schizophrenia: A meta-analytic approach. *Schizophr Res Cogn.* 2017;9:13-7.
146. Dima D, Roiser JP, Dietrich DE, Bonnemann C, Lanfermann H, Emrich HM, et al. Understanding why patients with schizophrenia do not perceive the hollow-mask illusion using dynamic causal modelling. *NeuroImage.* 2009;46(4):1180-6.
147. Jardri R, Duverne S, Litvinova AS, Denève S. Experimental evidence for circular inference in schizophrenia. *Nat Commun.* 31 janv 2017;8:ncomms14218.
148. Williams LE, Ramachandran VS, Hubbard EM, Braff DL, Light GA. Superior size–weight illusion performance in patients with schizophrenia: Evidence for deficits in forward models. *Schizophr Res.* 1 août 2010;121(1):101-6.
149. Bolbecker AR, Mehta CS, Edwards CR, Steinmetz JE, O'Donnell BF, Hetrick WP. Eye-blink conditioning deficits indicate temporal processing abnormalities in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009;111(1-3):182-91.
150. Bonnot O, Montalembert MD, Kermarrec S, Botbol M, Walter M, Coulon N. Are impairments of time perception in schizophrenia a neglected phenomenon? *J Physiol Paris.* 2011;105(4-6):164-9.
151. De M, Tordjman S, Bonnot O, Coulon N. Time perception and schizophrenia: Phenomenological and neuropsychological approach. *Encéphale.* 2015;41(4):S56-61.
152. Waters F, Jablensky A. Time discrimination deficits in schizophrenia patients with first-rank (passivity) symptoms. *Psychiatry Res.* 2009;167(1-2):12-20.
153. Cella M, Dymond S, Cooper A, Turnbull OH. Cognitive decision modelling of emotion-based learning impairment in schizophrenia: The role of awareness. *Psychiatry Res.* 2012;196(1):15-9.
154. Beck AT, Himelstein R, Grant PM. In and out of schizophrenia: Activation and deactivation of the negative and positive schemas. *Schizophr Res.* 21 nov 2017;
155. Luther L, Salyers MP, Firmin RL, Marggraf MP, Davis B, Minor KS. Additional support for the cognitive model of schizophrenia: Evidence of elevated defeatist beliefs in schizotypy. *Compr Psychiatry.* 2016;68:40-7.

156. Seal ML, Aleman A, McGuire PK. Compelling imagery, unanticipated speech and deceptive memory: Neurocognitive models of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Cognit Neuropsychiatry*. 2004;9(1-2):43-72.
157. Bernardin F, Mignot T, Schwan R, Laprevote V. Prise en charge neuropsychologique des patients présentant un état mental à risque de psychose. *Inf Psychiatr*. 1 oct 2017;93(8):704-8.
158. Xhenseval Laure, Blairy Sylvie. Endophénotypes cognitifs dans la schizophrénie : une revue de la littérature. *Rev Francoph Clin Comport Cogn*. 2013;3 vol 18:2-20.
159. Lesh TA, Niendam TA, Minzenberg MJ, Carter CS. Cognitive control deficits in schizophrenia: Mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(1):316-38.
160. Sarfati Y, Hardy-Baylé M-C. Could cognitive vulnerability identify high-risk subjects for schizophrenia? *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet*. 2002;114(8):893-7.
161. Posada A. Onde P300 dans la schizophrénie. *EMC - Psychiatr*. 2006;37 285 A 15 vol 125:1-5.
162. Suazo V, Lubeiro A, Jurado-Barba R, Moreno-Ortega M, Dompablo M, Morales-Muñoz I, et al. Elevated midline-parietal gamma band noise power in schizophrenia but not in bipolar patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;266(8):743-53.
163. Keefe RSE, Kraus MS, Krishnan RR. Failures in Learning-Dependent Predictive Perception as the Key Cognitive Vulnerability to Psychosis in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. janv 2011;36(1):367.
164. Krebs M-O, Mouchet S. Neurological soft signs and schizophrenia: a review of current knowledge. *Rev Neurol (Paris)*. déc 2007;163(12):1157-68.
165. Heinzle J, Aponte EA, Stephan KE. Computational models of eye movements and their application to schizophrenia. *Curr Opin Behav Sci*. 2016;11:21-9.
166. Myles JB, Rossell SL, Phillipou A, Thomas E, Gurvich C. Insights to the schizophrenia continuum: A systematic review of saccadic eye movements in schizotypy and biological relatives of schizophrenia patients. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;72:278-300.
167. Kellendonk C, Simpson EH, Kandel ER. Modeling cognitive endophenotypes of schizophrenia in mice. *Trends Neurosci*. 2009;32(6):347-58.
168. Gonzalez-Burgos G, Cho RY, Lewis DA. Alterations in cortical network oscillations and parvalbumin neurons in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2015;77(12):1031-40.
169. Schmidt A, Diwadkar VA, Smieskova R, Harrisberger F, Lang UE, McGuire P, et al. Approaching a network connectivity-driven classification of the psychosis continuum: A selective review and suggestions for future research. *Front Hum Neurosci*. 2015;8(JAN):1-16.
170. Cochrane M, Petch I, Pickering AD. Aspects of cognitive functioning in schizotypy and schizophrenia: Evidence for a continuum model. *Psychiatry Res*. 30 avr 2012;196(2):230-4.
171. Bzdok D, Eickhoff SB. Chapter 19 - Statistical Learning of the Neurobiology of Schizophrenia: Neuroimaging Meta-Analyses and Machine-Learning in Schizophrenia Research. In: *The Neurobiology of Schizophrenia*. San Diego: Academic Press; 2016. p. 337-50.

172. Leicht G, Vauth S, Polomac N, Andreou C, Rauh J, Mußmann M, et al. EEG-Informed fMRI Reveals a Disturbed Gamma-Band-Specific Network in Subjects at High Risk for Psychosis. *Schizophr Bull.* janv 2016;42(1):239-49.
173. Nishi A, Hiroi N. Chapter 22 - Genetic Mechanisms Emerging from Mouse Models of CNV-Associated Neuropsychiatric Disorders. In: *The Neurobiology of Schizophrenia*. San Diego: Academic Press; 2016. p. 397-417.
174. Tuulio-Henriksson A, Arajärvi R, Partonen T, Haukka J, Varilo T, Schreck M, et al. Familial loading associates with impairment in visual span among healthy siblings of schizophrenia patients. *Biol Psychiatry.* 2003;54(6):623-8.
175. Germine L, Robinson EB, Smoller JW, Calkins ME, Moore TM, Hakonarson H, et al. Association between polygenic risk for schizophrenia, neurocognition and social cognition across development. *Transl Psychiatry* [Internet]. 18 oct 2016 [cité 18 nov 2017];6(10). Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/tp2016147>
176. Lencz T, Knowles E, Davies G, Guha S, Liewald DC, Starr JM, et al. Molecular genetic evidence for overlap between general cognitive ability and risk for schizophrenia: a report from the Cognitive Genomics consortium (COGENT). *Mol Psychiatry* [Internet]. 17 déc 2013 [cité 18 nov 2017];19(2). Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/mp2013166>
177. Stefansson H, Meyer-Lindenberg A, Steinberg S, Magnusdottir B, Morgen K, Arnarsdottir S, et al. CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature.* 16 janv 2014;505(7483):361-6.
178. Corcoran R, Mercer G, Frith CD. Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating « theory of mind » in people with schizophrenia. *Schizophr Res.* sept 1995;17(1):5-13.
179. RINALDI Romina, LEFEBVRE Laurent. Le concept d'action orientée vers un but et ses atteintes dans le cadre de la schizophrénie. *Rev Neuropsychol Neurosci Cogn Clin.* 2014;1 vol 6:48-58.
180. Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci N Y N.* 1995;3(2):89-97.
181. Hemsley DR. A simple (or simplistic?) cognitive model for schizophrenia. *Behav Res Ther.* 1993;31(7):633-45.
182. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. "Cognitive Dysmetria" as an Integrative Theory of Schizophrenia: A Dysfunction in Cortical-Subcortical-Cerebellar Circuitry? *Schizophr Bull.* 1 janv 1998;24(2):203-18.
183. Erick Gokasling, Jean-Marie Danion. Les troubles de la conscience de soi dans la schizophrénie. [Strasbourg]; 2003.
184. M Danion J, Rizzo L, Bruant A. Functional Mechanisms Underlying Impaired Recognition Memory and Conscious Awareness in Patients With Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1 août 1999;56:639-44.
185. Danion J-M, Huron C, Robert P. Schizophrenia and auto-noetic awareness. *Eur Neuropsychopharmacol.* 31 déc 2001;11.
186. Elvevåg B, Duncan J, McKenna PJ. The use of cognitive context in schizophrenia: An investigation. *Psychol Med.* 2000;30(4):885-97.

187. Sarfati Y. Theory-of-mind deficit in schizophrenia: Clinical rereading and review of experimental arguments. *Can J Psychiatry*. 2000;45(4):363-8.
188. Sarfati Y. Attribution d'états mentaux à autrui et schizophrénie [Thèse de doctorat]. [Paris] (1971-2017, France): Université Pierre et Marie Curie; 1997.
189. Sarfati Y, Hardy-Bayle M-C. How do people with schizophrenia explain the behaviour of others? A study of theory of mind and its relationship to thought and speech disorganization in schizophrenia. *Psychol Med*. 1 juin 1999;29:613-20.
190. Leguay Denis, Etienne A, Peretti Charles-Siegfried, Cochet A, Simonet M, Alloy G, et al. La piste cognitive. *Inf Psychiatr*. 2006;4 vol 82:309-19.
191. Hardy-Bayle M-C. Neurocognitive hypotheses of schizophrenia. *Rev Prat*. 2002;52(11):1198-201.
192. Hardy-Baylé M-C, Sarfati Y, Passerieux C. The Cognitive Basis of Disorganization Symptomatology in Schizophrenia and Its Clinical Correlates: Toward a Pathogenetic Approach to Disorganization. *Schizophr Bull*. 2003;29(3):459-71.
193. Bazin N, Perruchet P, Hardy-Bayle MC, Feline A. Context-dependent information processing in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 29 sept 2000;45(1):93-101.
194. Culbreth AJ, Westbrook A, Daw ND, Botvinick M, Barch DM. Reduced model-based decision-making in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 2016;125(6):777-87.
195. McKay R. Bayesian accounts and black swans: Questioning the erotetic theory of delusional thinking. *Cognit Neuropsychiatry*. 2015;20(5):456-66.
196. Rinaldi R, Lefebvre L. Le concept d'action orientée vers un but et ses atteintes dans le cadre de la schizophrénie. *Rev Neuropsychol*. 1 janv 2014;6(1):48-58.
197. Rinaldi R, Lefebvre L. Goal-directed behaviors in patients with schizophrenia: Concept relevance and updated model. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;70(9):394-404.
198. Corcoran R, Cahill C, Frith CD. The appreciation of visual jokes in people with schizophrenia: a study of « mentalizing » ability. *Schizophr Res*. 11 avr 1997;24(3):319-27.
199. Johns LC, Rossell S, Frith C, Ahmad F, Hemsley D, Kuipers E, et al. Verbal self-monitoring and auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *Psychol Med*. mai 2001;31(4):705-15.
200. Roux P, Smith P, Passerieux C, Ramus F. Preserved implicit mentalizing in schizophrenia despite poor explicit performance: evidence from eye tracking. *Sci Rep*. 5 oct 2016;6.
201. Barch DM, Carter CS, Gold JM, Johnson SL, Kring AM, MacDonald AW, et al. Explicit and Implicit Reinforcement Learning Across the Psychosis Spectrum. *J Abnorm Psychol*. 13 avr 2017;
202. Yager J, Feinstein R. Potential Applications of the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC) to Clinical Psychiatric Practice: How RDoC Might Be Used in Assessment, Diagnostic Processes, Case Formulation, Treatment Planning, and Clinical Notes. *J Clin Psychiatry*. avr 2017;4(78):423-432.
203. Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, Barch DM, Cohen J, Essock S, et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: The NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry*. 1 sept 2004;56(5):301-7.

204. Edwards MJ, Adams RA, Brown H, Parees I, Friston KJ. A Bayesian account of « hysteria ». *Brain*. 1 nov 2012;135(11):3495-512.
205. Anticevic A, Murray JD, Barch DM. Bridging Levels of Understanding in Schizophrenia Through Computational Modeling. *Clin Psychol Sci*. 2015;3(3):433-59.
206. Kabat-Zinn J. *Où tu vas tu es. J'ai lu*. 2013.
207. Hanson R. *Le cerveau de Bouddha*. Pocket. 2013.
208. Monestes J-L. *ACT - La thérapie d'acceptation et d'engagement en pratique*. Elsevier Masson; 2017.
209. Siddi S, Petretto DR, Burrai C, Scanu R, Baita A, Trincas P, et al. The role of set-shifting in auditory verbal hallucinations. *Compr Psychiatry*. 2017;74:162-72.
210. Tully S, Wells A, Morrison AP. Attentional avoidance increases voice hearing in an analogue task in people with psychosis: An experimental study. *Psychiatry Res*. 1 nov 2017;257(Supplement C):186-92.
211. Mehta UM, Keshavan MS, Gangadhar BN. Bridging the schism of schizophrenia through yoga- Review of putative mechanisms. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl*. 2016;28(3):254-64.

Annexes :

Annexe 1 :

Critères du DSM5 pour la schizophrénie

Annexe 2 :

Critères diagnostiques de la schizophrénie selon la CIM-10

Annexe 3 :

Critères du DSM5 pour le trouble de la personnalité schizotypique

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

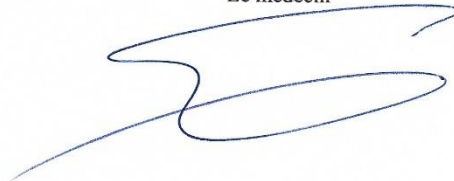
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

Serment prononcé par le Docteur FRANCK THOMAS.....

Le 25/05/2018.....

Pour l'Ordre national des médecins,

Le médecin



THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

INTERNE

Monsieur FRANCK Thomas
Inscrit en DES de Psychiatrie

Titre définitif de la thèse soutenue :

A propos de la modélisation cognitive de la schizophrénie :
« De Frith à nos jours, actualisations ou nouveaux paradigmes ? »
Une revue de littérature systématique.

ACCORD DU PRESIDENT DU JURY DE THESE SUR L'IMPRESSION DE LA THESE

OUI :
NON :

La présente autorisation d'imprimer sa thèse est délivrée à l'interne susmentionné.

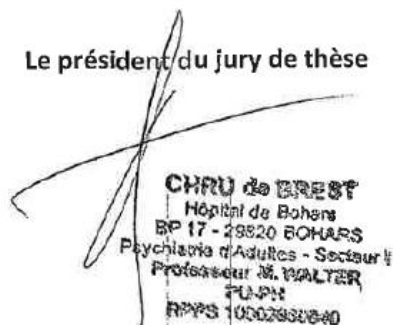
Brest, le 27/4/2018

Le directeur de l'UFR de médecine et des
sciences de la santé de Brest



C. BERTHOU

Le président du jury de thèse


CHRU de BREST
Hôpital de Bohars
BP 17 - 29820 BOHARS
Psychiatrie d'Adultes - Secteur I
Professeur M. WALTER
FUMH
RPPS 10002832840

FRANCK (Thomas) – A propos de la modélisation cognitive de la schizophrénie : « De Frith à nos jours, actualisations ou nouveaux paradigmes ? », une revue de littérature systématique. 114 f., tabl.

Th. : Méd. : Brest 2018

RESUME : Après avoir défini les phénotypes et endophénotypes schizophréniques ainsi que la notion de spectre schizophrénique, l'auteur décrit les différents modèles cognitifs intégratifs de la schizophrénie.

Il s'appuie sur le modèle de FRITH de 1992 concernant les métareprésentations pour construire une discussion autour de l'évolution de la modélisation cognitive depuis ce dernier jusqu'en 2017. Il objective des actualisations de ce modèle et l'apparition de nouvelles perspectives. Il compare les différents modèles entre eux à partir de leur caractéristique intégrative concernant l'ensemble des phénotypes et des endophénotypes décrits au préalable.

Il synthétise ses résultats dans un tableau et conclue à une persistance de la pertinence du modèle de FRITH dans les explications cognitives actuelles de la schizophrénie. Il conclue cependant à l'apparition de nouveaux paradigmes à travers le codage prédictif Bayésien et le codage de l'incertitude dans la schizophrénie ainsi que les perturbations d'accès à la conscience dans la schizophrénie.

Il termine par une ouverture concernant l'importance d'étudier ces modèles de manière scientifique, notamment en lien avec l'initiative RDoC, et d'inclure ces avancées aux techniques thérapeutiques actuelles.

MOTS CLES :

SCHIZOPHRÉNIE

MODELES COGNITIFS

MODELISATION COGNITIVE

FRITH

CODAGE PREDICTIF BAYESIEN

ENDOPHENOTYPES

PHENOTYPES

JURY :

Président : M. le Pr WALTER

Membres : M. le Pr TIMSIT

M. le Dr LODDE

M. le Dr ANTONETTI

DATE DE SOUTENANCE :

25 mai 2018

ADRESSE DE L'AUTEUR :