

Mesures répétées de la performance au *Trail Making Test* chez des patients schizophrènes : liens avec la symptomatologie clinique

Jacques Juhel¹ et David Levoyer^{1,2}

¹ CRPCC EA 1285, Université Rennes 2

² SHU Psychiatrie adulte – CH Guillaume Rénier, Rennes

❑ **Les maladies schizophréniques**

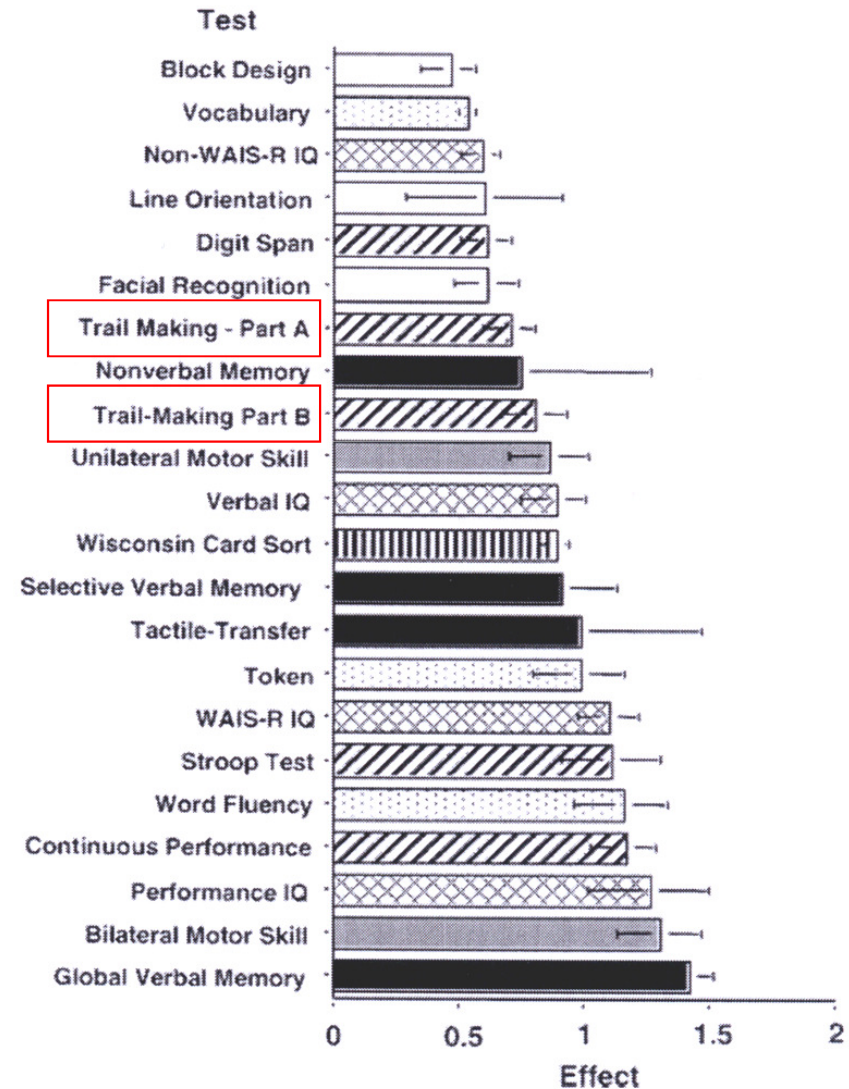
- Ensemble de maladies difficiles à appréhender du fait de leur grande hétérogénéité clinique, possédant à des degrés divers une altération de la pensée, de la sphère affective et des capacités relationnelles avec autrui, une absence de conscience des troubles.
- Modes de révélation variables : soit brutale par l'éclosion d'un délire, soit lente et insidieuse, puis évolution chronique ± favorable (dans 20% des cas).
- Prévalence de 1% en population générale (600 000 personnes en France).
- Classées par l'OMS parmi les 10 maladies les plus invalidantes.

- ❑ **Anomalies cognitives communes aux maladies schizophréniques**
 - Elles affectent 85 % des patients ;
 - elles sont présentes très tôt dans un processus psychopathologique suggérant des signes avant-coureurs à la schizophrénie et sont en lien avec les difficultés fonctionnelles des patients ;
 - elles se manifestent dans plusieurs domaines : mémoire, attention, fonctions exécutives.

Introduction

❑ Anomalies cognitives communes aux maladies schizophréniques

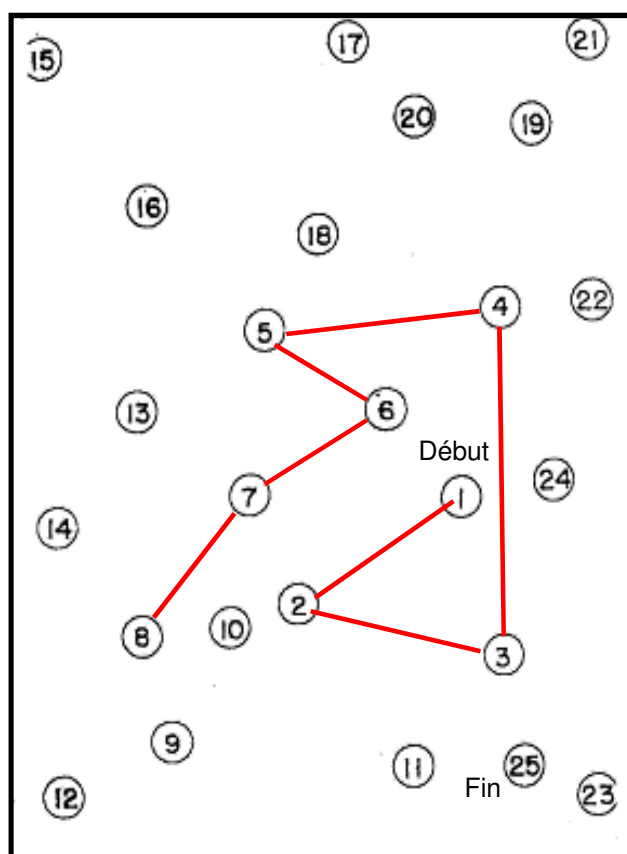
Estimation de la taille des effets
(schizophrènes vs témoins)



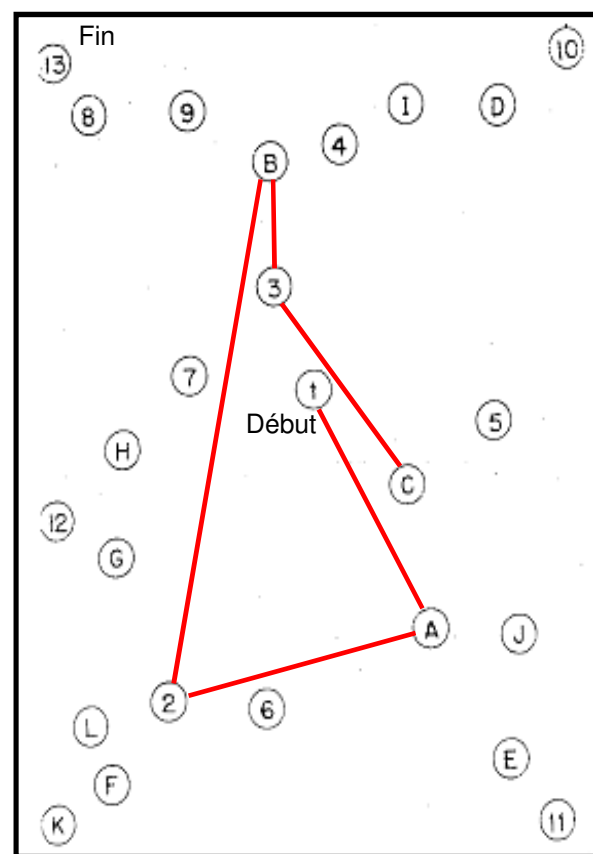
Introduction

- Un test neurocognitif très employé : le *Trail Making Test*

TMT-A



TMT-B



□ **Un test neurocognitif très employé : le *Trail Making Test***

Interprétation :

- ➔ facteurs moteur, visuo-perceptif et attentionnel,
- ➔ forme B vs forme A : composante exécutive
 - maintien simultané de deux séquences de réponse,
 - flexibilité cognitive.

❑ **Pourquoi est-il important d'étudier la stabilité et la variabilité de la performance cognitive dans les maladies schizophréniques ?**

Pour tenter d'éclairer des questions d'ordre à la fois théorique, clinique et pratique. Par exemple :

- ➔ Les anomalies cognitives mises en évidence avec les marqueurs neurocognitifs de la schizophrénie proviennent-elles d'une neuropathologie stable ou de troubles neurophysiologiques qui varient au cours de la maladie ?
- ➔ Quelles relations la symptomatologie entretient-elle avec les anomalies cognitives constatées chez les patients schizophrènes? Comment ces relations évoluent-elles au cours de la maladie ?
- ➔ Quelle est la fidélité des marqueurs neurocognitifs employés pour évaluer l'efficacité d'un traitement médicamenteux ou d'une intervention non médicamenteuse ?

❑ Objectifs de l'étude

- 1) tester l'hypothèse que **la schizophrénie n'est pas un processus dégénératif**
 - en évaluant la stabilité de la performance au *TMT* de patients schizophrènes sur une période de 6 mois.

- 2) tester l'hypothèse qu'en comparaison aux autres symptomatologies, la **symptomatologie désorganisée** et la **symptomatologie négative** s'accompagnent d'un déficit plus prononcé de flexibilité cognitive
 - en étudiant la relation entre la symptomatologie clinique et le niveau et l'évolution sur la période considérée de la performance au *TMT*.

Méthode

- **Participants** : 112 patients schizophrènes retenus sur 130*

N (hommes/femmes)	112 (87/25)
Age ^a	35,51 (9,09)
Age début de la maladie ^a	21,85 (5,69)
Age premiers contacts soins ^a	24,90 (6,41)
Années d'étude ^a	12,11 (2,75)
Médicamentés/Non Médicamentés	110/2

^a moyenne (écart-type)

* Critère d'inclusion : niveau intellectuel $> - 1.5\sigma$
(matrices de Raven; vocabulaire et code de la WAIS R)

❑ Evaluation symptomatologique

Deux échelles hétéro-évaluatives de recensement de la présence de symptômes cibles et de cotation de leur intensité (évaluation à t_{-1}).

1) *Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS)*

- Trente items cotés de 1 à 7 évaluant les dimensions Positive (P1 à P7), Négative (N1 à N7) et de psychopathologie générale (G1 à G16).

2) *Scale for Assessment of Thought, Language and Communication (TLC)*

- Dix huit items évaluant la dimension symptomatique désorganisée (9 items cotés de 0 à 4 ; 9 autres de 0 à 3).

□ Evaluation neurocognitive

- *TMT* administré à 0, 2, 4 et 6 mois.
- Variables dépendantes : temps de réalisation (TR_A et TR_B), nombre d'erreurs (faible valeur clinique).
- Indicateurs dérivés (meilleure sensibilité à un dysfonctionnement cognitif ?) :
 - * différence : $TR_B - TR_A$,
 - * rapport : TR_B / TR_A ,
 - * proportion : $(TR_B - TR_A) / TR_A$.

□ Structure factorielle de la *PANSS*

- ➔ Rationnel à 5 facteurs (van der Gaag, 2006) : symptômes positifs, symptômes négatifs, désorganisation, excitation, détresse émotionnelle ;
- ➔ Test de la structure par analyse factorielle restrictive (distributions de réponse aux items non normales \Rightarrow méthode d'estimation WLS).
- ➔ Modèle retenu : $N = 110$: $\chi^2(271) = 429,20$; CFI = 0,981 ; RMSEA = 0,07
- ➔ Scores factoriels calculés par estimation modale a posteriori (MAP).

□ Structure factorielle de la *PANSS*

- ➔ Symptômes **négatifs** (évitement social actif, retrait émotionnel, repli social apathique,...)
- ➔ Symptômes **hallucinatoires** et **dépressifs** (hostilité, ralentissement moteur, manque de coopération, dépression...)
- ➔ Symptômes de **désorganisation** (DES : désorganisation conceptuelle, manque d'attention, préoccupation excessive de soi,...)
- ➔ Symptômes **délirants** (DEL : méfiance/persécution, idées de grandeur, idées délirantes,...)
- ➔ Symptômes **anxieux** (ANX : anxiété, tension,...).

Analyse des résultats

□ Analyse en classes latentes –exploratoire- de la TLC

- ➔ Objectif : identifier des sous-groupes de patients qui forment les catégories d'une variable latente discrète, les classes latentes.
- ➔ Solution retenue ($N = 110$) : 4 classes

Nombre de classes	Nombre de paramètres	BIC adjusted	Entropie	LO-Mendell-Rubin test	Nombre de patients/classe
2	73	1941.495	0.942	270.772 ($p= 0.0000$)	45 ; 65
3	110	1895.767	0.940	102.121 ($p= 0.3747$)	27 ; 16 ; 67
4	147	1896.621	0.959	55.822 ($p= 0.8125$)	5 ; 29 ; 59 ; 17
5	184	1915.788	0.958	32.970 ($p= 1.000$)	31 ; 2 ; 62 ; 5 ; 10

□ **Analyse en classes latentes –exploratoire- de la TLC**

- ➔ NEG + / DES + (5 sujets) : association d'une symptomatologie négative et d'une symptomatologie de désorganisation riche et intense ;
- ➔ DES ≈ (29 sujets) : symptomatologie de désorganisation modérée (TLC4 "Distractibilité du discours" ; TLC5 "Tangentialité du discours" ; TLC6 "Déraillement du discours") ;
- ➔ DES - (59 sujets) : symptomatologie de désorganisation très discrète, voire absente pour certains patients ;
- ➔ NEG + (17 sujets) : symptomatologie négative (TLC1 "Pauvreté du discours" ; TLC2 "Pauvreté du contenu du discours").

Analyse des résultats

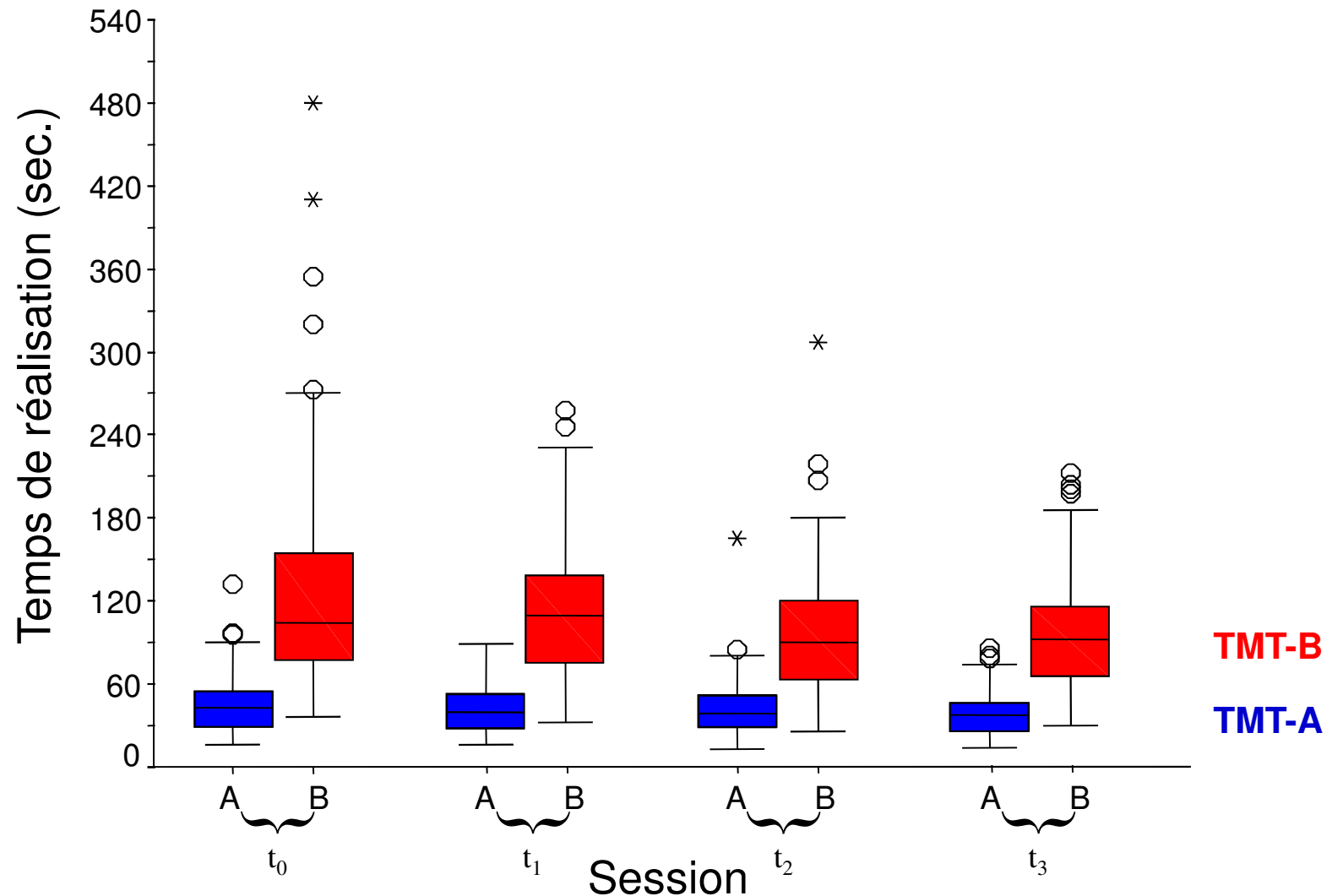
❑ **Trail Making Test** : Temps de Réalisation (sec.) des formes A et B

	N	TMT-A ^a	TMT-B ^a
Patients de l'étude (t ₀)	112	45,79 (20,71)	123,41 (73,91)
Patients d'un échantillon comparable (Conway <i>et al.</i> , 2004)	54	47,62 (26,33)	124,20 (89,20)
Patients hospitalisés à temps plein (Mahurin <i>et al.</i> , 2006)	84	52,90 (23,10)	151,20 (76,30)
Contrôle : adultes âgés de 20 à 54 ans (Soukup <i>et al.</i> , 1998)	1267	24,85 (8,23)	59,19 (21,07)

^a moyenne (écart-type)

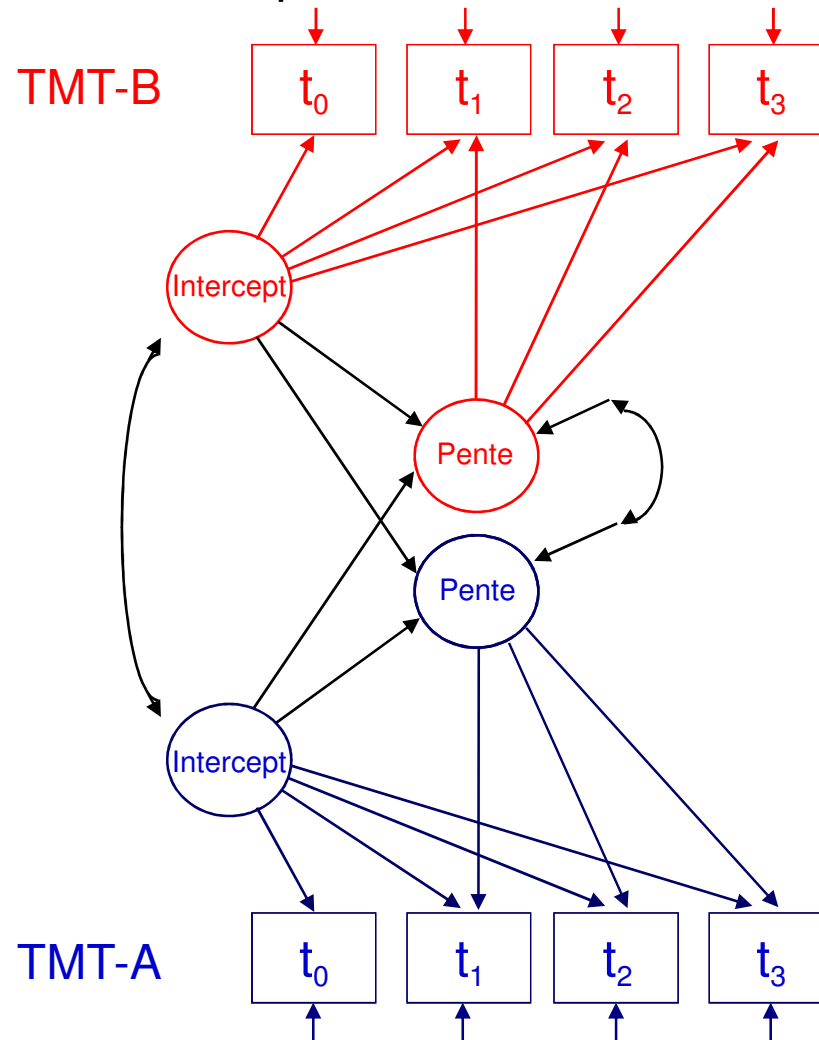
Analyse des résultats

- Trail Making Test : Evolution du TR ($t_0 \rightarrow t_3$, $N=102$)



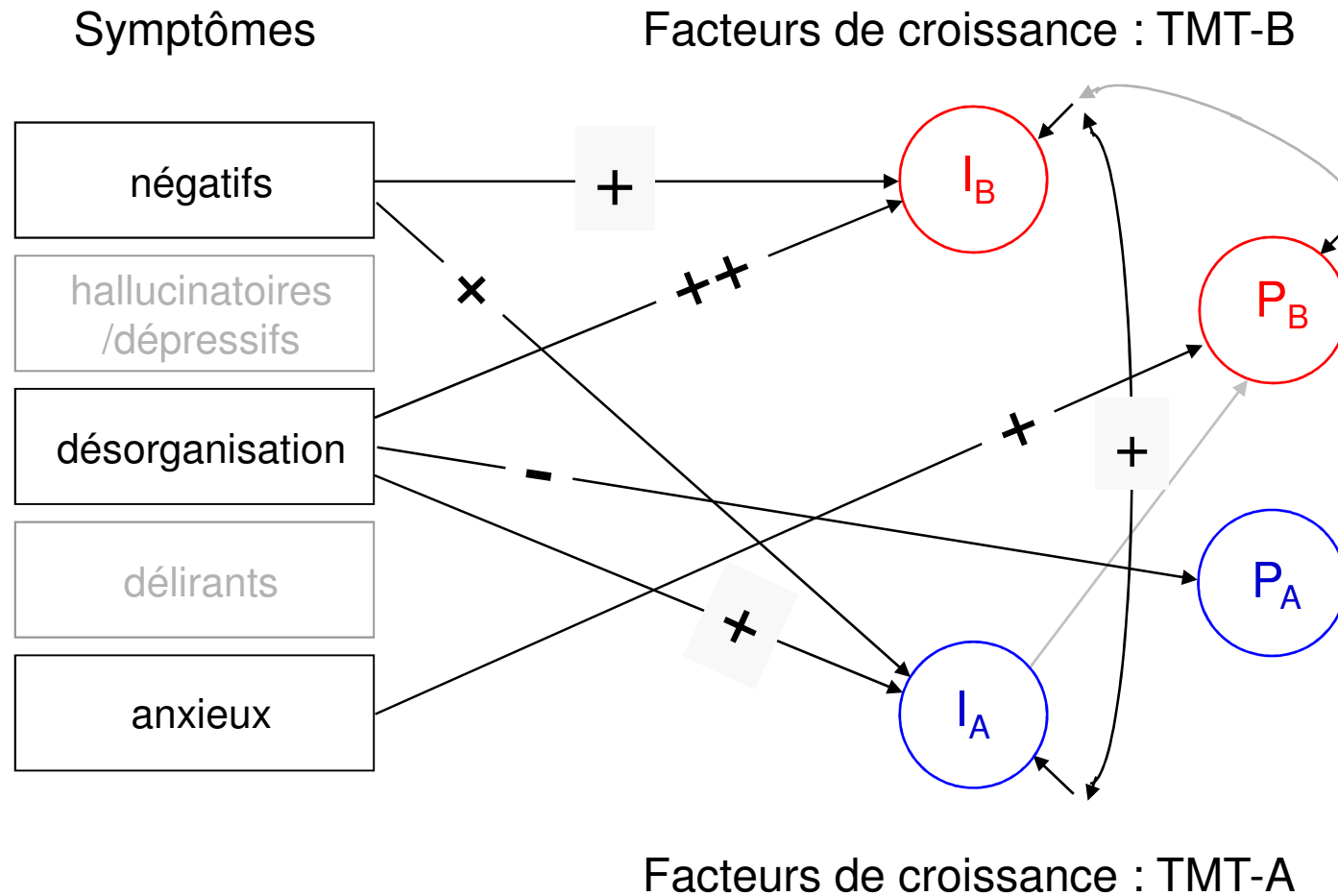
Analyse des résultats

- Modèle linéaire de croissance à 2 processus parallèles appliqué au TMT (A et B) mesuré à 4 reprises.



Analyse des résultats

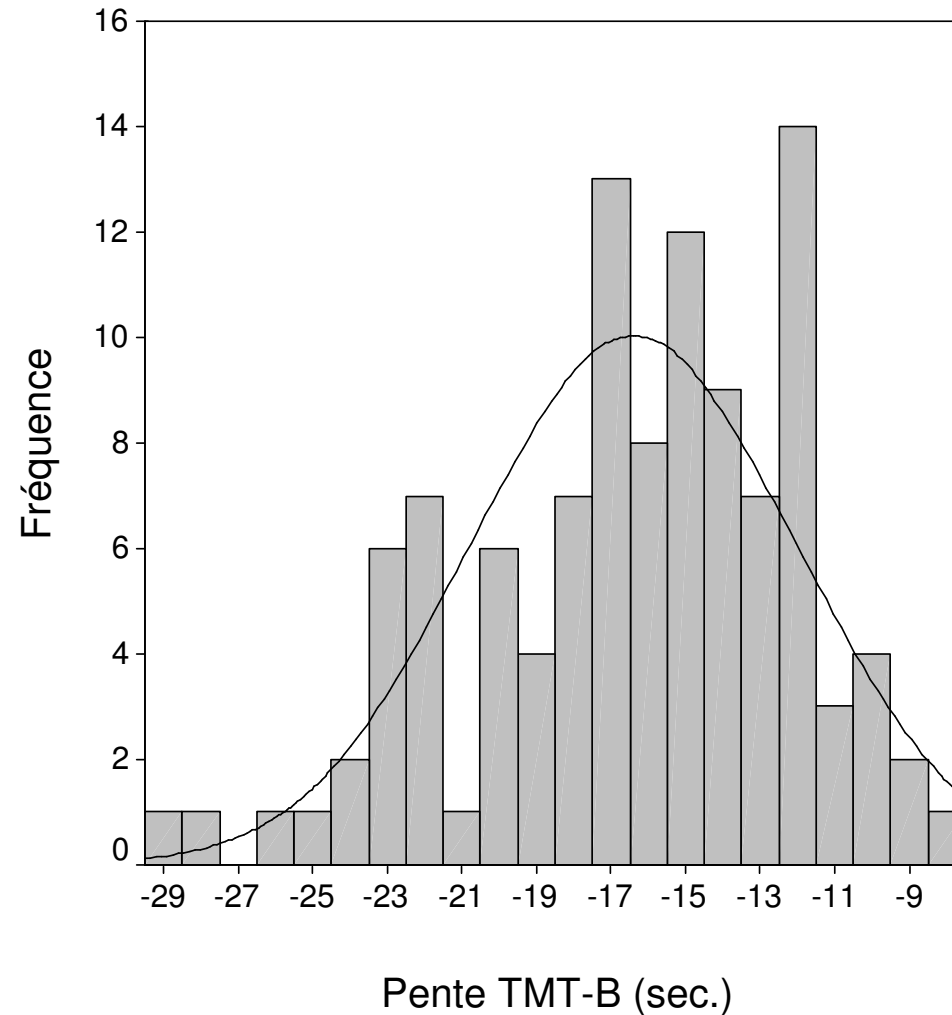
- Relations entre les dimensions mesurées par la PANSS et les facteurs de croissance Intercept et Pente (modèle à effets aléatoires).



Estimation MLR; $\chi^2(58) = 96,35$; CFI = 0,943; TLI = 0,933; RMSEA = 0,078

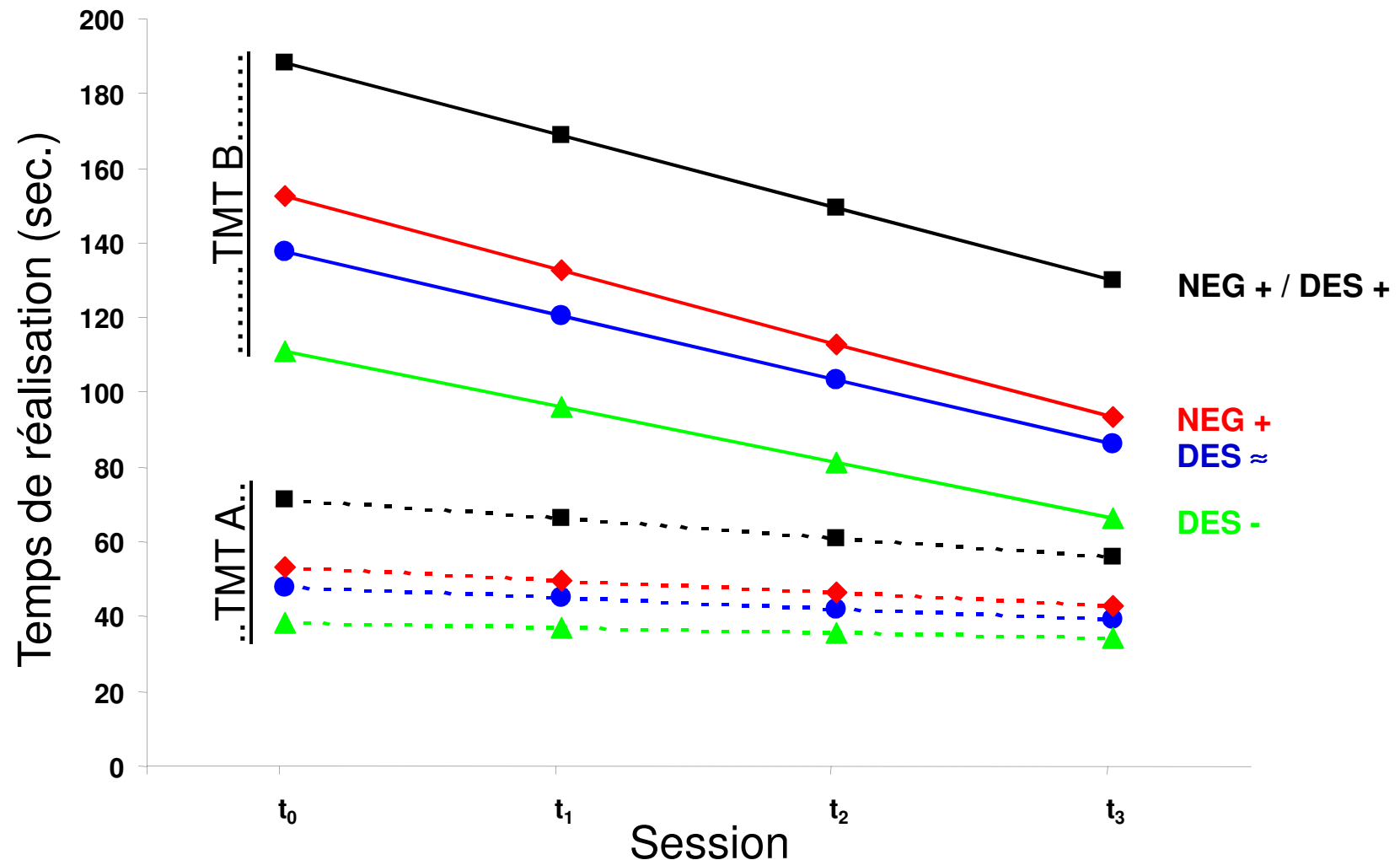
Analyse des résultats

- Distribution des valeurs estimées du facteur de croissance « Pente TMT-B ».



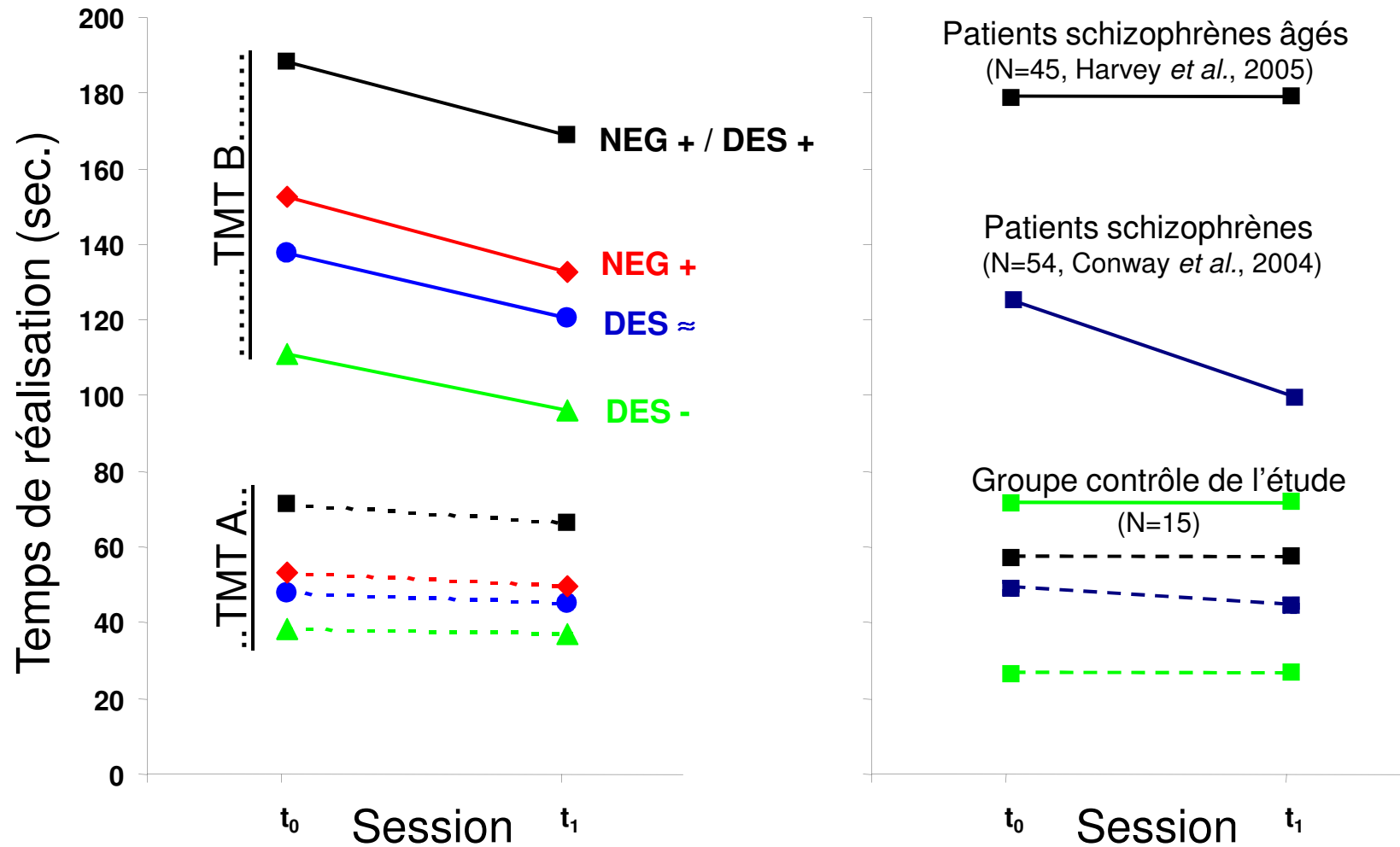
Analyse des résultats

- Evolution du TR aux formes A et B du *TMT* (valeurs estimées) dans les 4 groupes syndromiques identifiés à partir de la TLC.



Analyse des résultats

- TMTA et TMT-B en test/retest (2 mois) : comparaison avec le groupe contrôle de l'étude et quelques données de la littérature.



Discussion

□ En résumé

- ➔ la désorganisation schizophrénique et les symptômes négatifs sont associés à un déficit de flexibilité cognitive (*TMT*).
- ➔ Les anomalies cognitives mesurées par le *TMT* semblent au pire rester stables, au mieux diminuer légèrement au cours des occasions de mesure.
- ➔ L'amélioration du niveau de performance au *TMT* suit une évolution à peu près parallèle quelle que soit la symptomatologie mais :
 - l'apprentissage au *TMT-A* est plus chaotique chez les patients désorganisés,
 - l'amélioration de la performance au *TMT-B* semble plus marquée chez les patients à symptômes anxieux.

Discussion

- Le 1^{er} résultat est en accord avec l'hypothèse d'une association entre dimensions symptômes négatifs et symptômes de désorganisation d'une part, dysfonctionnement cognitif d'autre part, la dimension symptômes psychotiques étant sans relation avec les anomalies cognitives.
- Les **symptômes négatifs** (déficit dans la capacité à guider ou à changer le focus attentionnel en réponse à un schéma interne, ralentissement de l'activité mentale) seraient associés à des **troubles d'initiation de l'action**,
- Les **symptômes de désorganisation** (déficit de génération, de sélection et d'inhibition des schémas mentaux, déficit d'ajustement dynamique du contrôle) seraient associés à des **déficits de contrôle exécutif** (Frith, 1992).

Discussion

- ❑ Le 2nd résultat est en accord avec l'hypothèse d'une stabilité au cours du temps du déficit de flexibilité cognitive, indépendamment du niveau de base et quelle que soit la symptomatologie des patients.
Un effet de pratique serait donc à lui seul capable de rendre compte de l'amélioration de la performance au *TMT* des patients schizophrènes (Szoke *et al.*, 2008).
- ❑ Enfin, l'amélioration de la performance au *TMT-B* plus marquée chez les patients à symptômes anxieux est compatible avec l'hypothèse d'une diminution progressive de l'effet anxiogène (surcharge cognitive) de la situation.