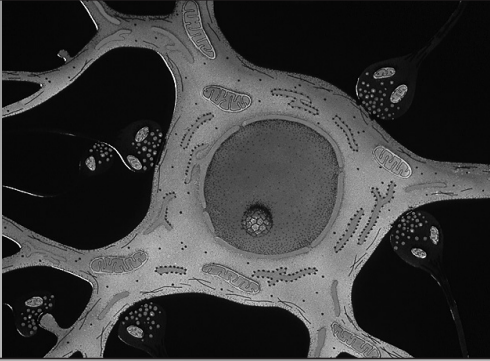
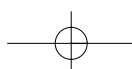
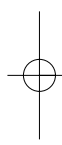
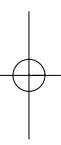
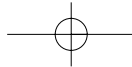


Supplément à Neurone 2003; Vol 8 (N°6)



Conceptions cognitivo-psychologiques actuelles des troubles du langage dans la schizophrénie

J Hulselmans
J Peuskens
E De Bleeker
F Janssen
B Sabbe
M Wampers
M De Hert



Introduction

Depuis l'identification de la psychose schizophrénique, il est clair qu'un trouble du langage constitue l'une des caractéristiques centrales de cette maladie. Lors des premières tentatives de définition de la psychose schizophrénique, tant Bleuler (1) que Kraepelin (2) ont effectivement décrit les troubles du langage comme l'un des symptômes centraux de cette maladie.

Bleuler (1) considérait les troubles du langage qui apparaissaient chez les patients schizophrènes comme une conséquence du "relâchement des associations": il avait constaté que l'ajout d'associations "normales" à des endroits où celles-ci n'avaient pas leur place était caractéristique du langage des patients schizophrènes. A côté de cet ajout inadéquat d'associations normales, Bleuler avait également souligné l'apparition d'associations de sons (associations phonologiques). Ces troubles du langage étaient pour lui une caractéristique fondamentale de la schizophrénie et pouvaient dès lors être utilisés pour poser le diagnostic. Kraepelin (2) considérait lui aussi les troubles du langage comme l'une des principales caractéristiques de la psychose schizophrénique mais ne les estimait pas pathognomoniques (typiques de la maladie); il n'était donc pas possible, selon lui, de baser le diagnostic de psychose schizophrénique sur l'existence de troubles du langage.

L'intérêt initial pour les troubles du langage chez les patients schizophrènes s'est rapidement estompé au profit d'une attention croissante pour la distinction entre symptômes positifs et négatifs. Il a fallu attendre les années 1970 pour que l'on s'intéresse à nouveau aux aspects cognitifs de la psychose schizophrénique, dont le langage. Les troubles du langage chez les patients schizophrènes furent alors étudiés essentiellement d'un point de vue linguistique ou métapsychologique, approches sur lesquelles nous ne nous attarderons cependant pas dans cet article. Nous évoquerons les troubles du langage chez les patients schizophrènes tels qu'ils sont actuellement conceptualisés.

La notion de langage est un concept large, dans lequel on peut distinguer différents aspects: contenu, forme et usage. Le contenu du langage fait référence au vocabulaire; on distingue le vocabulaire actif et le vocabulaire passif.

La forme du langage renvoie à la syntaxe et à la grammaire. L'usage enfin, fait référence à l'utilisation pragmatique du langage lors des interactions sociales. Des problèmes peuvent apparaître à chacun de ces niveaux. Pour se faire une idée globale de la sévérité et de l'étendue des troubles du langage chez un patient schizophrène, il ne suffit donc pas de lui poser quelques questions

fermées simples de type oui-non. Un entretien prolongé est nécessaire.

Souvent, les troubles du langage sont considérés comme le reflet d'un trouble de la pensée sous-jacent (3, 4). Cette assimilation n'est cependant pas unanimement acceptée (5). Le **tableau 1** donne un aperçu des divers arguments avancés par les partisans et les opposants de cette assimilation.

Tableau 1: Arguments pour et contre la position que les troubles du langage reflètent un trouble de la pensée sous-jacent.

Pour (3, 4)

Les chercheurs observent une corrélation relativement élevée entre les mesures non-verbales du trouble de la pensée (p.ex.: tri d'objets) et les tests purement verbaux de la pensée désorganisée (p.ex.: interprétation de proverbes). Certains facteurs à l'origine d'un comportement désorganisé lors des tests non-verbales peuvent être liés à des facteurs qui débouchent sur un discours désorganisé.

Les patients schizophrènes émaillent souvent leur langage de sujets qui les concernent personnellement ou qui les intéressent. Leur discours semble dès lors souvent étrange et inadapté à la situation. Ce problème concerne un mélange d'idées et renvoie donc à un trouble de la pensée.

Le langage désorganisé n'est pas le seul comportement étrange présent chez les patients schizophrènes. Beaucoup d'entre eux font également des choses étranges et se comportent de manière bizarre. Le comportement étrange d'un patient au langage désorganisé fait partie d'une constellation plus large de comportements qui peuvent être attribués à une tendance générale à penser de manière anormale et à se cramponner à des idées étranges

Les idées délirantes sont très fréquentes dans les épisodes schizophréniques aigus. Il existe une puissante corrélation entre la présence d'idées délirantes (qui impliquent souvent des idées irréalistes et sont donc liées à la pensée) et l'apparition d'un langage désorganisé. Cette puissante corrélation indique que le langage désorganisé reflète également un trouble de la pensée.

Contre (5)

Langage et pensée ne sont pas toujours identiques: p.ex. on peut penser quelque chose mais dire autre chose.

Le langage ne reflète pas toujours la pensée, p.ex.: salutations, rituels

Le langage est un système indépendant sans référence intrinsèque à la pensée ou au monde extérieur. P.ex.: les règles phonologiques et syntaxiques sont arbitraires. Les troubles du langage peuvent dès lors apparaître suite à des erreurs d'application de ces règles arbitraires sans que cela implique une quelconque perturbation des processus de pensée.

Les pensées ne peuvent pas être observées, le langage bien. Tant qu'il n'aura pas été démontré que langage et pensée sont identiques, on ne pourra pas affirmer qu'un langage anormal indique une perturbation des processus de pensée. P.ex.: un langage anormal peut avoir un contenu logique et donc refléter une pensée intacte. P.ex.: les patients qui présentent des troubles du langage déclarent parfois que leur langage ne correspond pas à leur pensée (6).

La pensée doit précéder le langage pour qu'il puisse y avoir sélection des mots et de la syntaxe permettant d'exprimer une pensée.

"Penser" est un concept mal défini. Il est difficile de déterminer si une pensée correspond à un mot, un groupe de mots ou une phrase. Pour confirmer l'hypothèse que langage et pensée sont identiques, il faut pouvoir établir une corrélation entre le concept de "pensée" et des structures du langage.

Une phrase peut avoir plusieurs significations et donc traduire plusieurs pensées. Inversement, une pensée peut être exprimée de différentes manières. Pensée et langage peuvent dès lors ne pas être identiques.

Chez les patients non-psychiatriques également, on observe des lapsus et des erreurs de langage. Ceux-ci ne sont pourtant pas considérés comme le résultat de troubles de la pensée mais bien comme des erreurs de sélection des mots ou des phonèmes corrects.

Quels troubles du langage rencontre-t-on dans la psychose schizophrénique?

Les troubles du langage que l'on rencontre chez les patients schizophrènes peuvent être répartis en trois catégories:

- problèmes en rapport avec la quantité de parole (7);
- problèmes en rapport avec la cohérence du discours; en font partie les fréquentes références inadéquates (8-10) et la diminution de la complexité syntaxique (11, p.ex.). Par références inadéquates, on entend des références peu claires ou ambiguës à des informations verbales présentées antérieurement. La diminution

de la complexité syntaxique fait référence à la diminution du nombre de subordonnées dans une phrase et à la diminution du nombre de phrases complexes;

- le discours idiosyncrasique (12).

L'échelle TLC (*Scale for the assessment of Thought, Language and Communication*) développée par Andreasen (13) donne un aperçu des troubles du langage les plus fréquents (**Tableau 2**) (brèves descriptions: voir 14).

Fréquence des troubles du langage dans la population schizophrène

Une étude utilisant la TLC a fourni des informations sur la fréquence des différents troubles du

langage (16). La prévalence globale des troubles du langage chez les patients schizophrènes oscille entre 50 et 90%. La fréquence des différents troubles du langage est très variable. Certains problèmes sont très fréquents (présents chez jusqu'à 60% des patients schizophrènes), comme le "déraillement" du discours, tandis que d'autres sont relativement rares (présents chez moins de 10% des patients), par exemple les néologismes, les associations phonologiques et l'écholalie.

Baltaxe et Simmons (17) ont récemment étudié la prévalence des troubles du langage chez les enfants et les adolescents schizophrènes et ont constaté que ces patients présentaient les mêmes troubles que les patients schizophrènes adultes. Les problèmes pragmatiques (= problèmes d'interaction) étaient les plus fréquents (83%).

Certains troubles du langage, en particulier les références inadéquates, sont plus souvent observés chez des membres non-malades de la famille des patients schizophrènes que chez des sujets témoins. Ces troubles du langage semblent dès lors refléter une certaine susceptibilité génétique.

Les troubles du langage sont-ils typiques de la psychose schizophrénique?

De ces données de fréquence, il ressort que les patients schizophrènes ne présentent pas tous des troubles du langage (18). En outre, il semble que des sujets normaux puissent également présenter des troubles du langage; le "déraillement" du discours est particulièrement fréquent. D'autres tableaux psychiatriques, en particulier la manie, sont régulièrement associés à des troubles du langage. Les troubles du langage ne sont dès lors pas pathognomoniques de la psychose schizophrénique. Certains troubles semblent en outre très rares et sont dès lors peu utilisables comme base diagnostique. De plus, la présence de certains troubles du langage varie dans le temps, ce qui rend difficile un recensement objectif (15).

Un certain nombre d'études ont cependant tenté, sur base des troubles du langage observés, de

Tableau 2: Aperçu des troubles du langage les plus fréquents.

| Trouble | Définition | Fréquence (13, 15) |
|--|---|--------------------|
| Pauvreté du langage | Limitation de la quantité de langage spontané | 31% |
| Pauvreté du contenu du langage | La quantité de langage spontané est normale, mais sa valeur informative est limitée | 36% |
| Logorrhée | Augmentation de la quantité de langage spontané | 24% |
| Distractibilité (<i>Distractible speech</i>) | Interruption du discours avec fixation de l'attention sur un objet extérieur | 4% |
| Tangentialité | La réponse est sans rapport avec la question | 29% |
| Déraillement | Les idées exprimées ne sont qu'indirectement liées au discours qui précède | 62% |
| Langage incohérent (<i>word salad, jargon aphasia, schizophasia, paragrammatism</i>) | Langage dénué de sens qui ne respecte pas les règles grammaticales | 24% |
| Langage illogique | Raisonnement ouvertement exprimé qui ne respecte pas les règles de la logique | 30% |
| Associations phonologiques (<i>Clanging</i>) | Associations sur base des sons | 2% |
| Néologismes | Mots idiosyncrasiques ayant une signification spécifique | 1% |
| Approximations (<i>Word approximations, paraphasie, métonymies</i>) | Utilisation de mots existants d'une manière neuve, non-conventionnelle | 3% |
| Digressions | Discours indirect, tiré en longueur, qui n'arrive que lentement au fait ou n'y arrive pas du tout | 11% |
| Perte d'objectif (<i>Loss of goal</i>) | Le discours n'atteint jamais une fin logique | 39% |
| Persévérations (<i>Perseveration</i>) | Répétition de mots, de concepts, d'idées | 26% |
| Echolalie | Répétition de mots ou de phrases exprimés par la personne qui administre la TLC | 2% |
| <i>Blocking</i> | Interruption du discours parce qu'il y a blocage des pensées | 2% |
| Langage formel (<i>Stilted speech</i>) | Langage formel, très pompeux | 2% |
| Auto-référence (<i>Self-reference</i>) | Référence répétée à soi-même | 7% |
| Paraphasie phonémique | Prononciation incorrecte de certains mots | / |
| Paraphasie sémantique | Remplacement d'un mot par un mot inadéquat | / |

distinguer la psychose schizophrénique d'autres syndromes psychiatriques (11, 15, 19-21). Elles donnent toutes des résultats comparables: le langage des patients schizophrènes est moins complexe et moins fluent que le langage des patients maniaques et des témoins. La diminution de la complexité syntaxique surtout semble typique du langage des schizophrènes.

Cette observation s'inscrit dans le prolongement de l'hypothèse d'Andreasen et Grove (15) selon laquelle les troubles du langage chez les patients schizophrènes sont qualitativement différents des troubles observés chez les patients maniaques. Les patients schizophrènes souffrent principalement d'un trouble négatif du langage/de la pensée, caractérisé par une pauvreté du langage et de son contenu tandis que les patients maniaques présentent essentiellement un trouble positif du langage, caractérisé par une incohérence, une logorrhée, un discours illogique et une tangentialité. Les troubles des patients maniaques sont également plutôt de nature transitoire alors que ceux des patients schizophrènes ont tendance à persister, même après la phase aiguë. Il semble que les patients qui souffrent d'un trouble négatif du langage aient un pronostic moins favorable (15, 22).

Bien que, globalement, les troubles du langage des patients schizophrènes et des patients maniaques puissent être caractérisés différemment, aucun des troubles en question n'est spécifique de l'une de ces deux populations. Le diagnostic des patients n'est dès lors pas possible sur la base des troubles du langage observés.

Explications cognitives des troubles du langage chez les sujets schizophrènes

Problèmes liés aux mots

Problèmes au niveau de la mémoire sémantique

Associations sémantiques

Le langage du schizophrène est souvent caractérisé par des ajouts associatifs qui sont à l'origine d'un langage aberrant. Maher (23) attribuait ce phénomène à une augmentation de l'activité de

la mémoire sémantique. Ce système mnésique est conceptualisé comme un réseau dans lequel les concepts sont représentés par des noeuds reliés entre eux et organisés sur base de rapports sémantiques. Lorsqu'un concept spécifique est activé, cette activité s'étend aux concepts voisins, apparentés, qui peuvent dès lors être plus facilement identifiés ou évoqués. Avec le temps, cette activité diminue, soit suite à un processus d'inhibition soit de manière automatique.

Pour évaluer la mémoire sémantique, on a recours à des expériences d'amorçage (*priming*) sémantique. Lors de ces expériences, deux stimuli lexicaux sont présentés de manière séquentielle. Le premier stimulus (= amorce, *prime*) est sémantiquement apparenté ou non au second (= cible, *target*) qui doit être identifié. On constate classiquement que l'identification du stimulus cible est plus rapide lorsqu'il est précédé d'une amorce sémantiquement apparentée. Cette observation s'explique par la diffusion de l'activité dans le système sémantique: la présentation de l'amorce active un concept dans ce système. Cette activité s'étend aux concepts apparentés, dont le stimulus cible. L'activation partielle du stimulus cible facilite en outre son identification lorsqu'il est effectivement présenté. Concrètement, cela signifie qu'il est plus facile de lire ou d'identifier le mot "chien" lorsqu'il est précédé du mot "chat" que lorsqu'il est précédé par exemple du mot "table".

En général, on part du principe qu'il existe, chez les patients schizophrènes, un défaut au niveau de la diminution progressive ou de l'inhibition de la diffusion automatique de l'activité dans le système sémantique (24). Il y aurait ainsi un effet d'amorçage renforcé. Plusieurs auteurs constatent de fait une augmentation de l'amorçage sémantique chez les patients schizophrènes (25-27). L'activité ne se diffuserait pas seulement plus vite, elle irait également plus loin que chez les sujets normaux (28).

Un trouble de la diffusion de l'activité/de l'inhibition peut non seulement donner lieu à des ajouts associatifs non-pertinents mais aussi expliquer l'apparition d'approximations lexicales ou de néologismes (voir p.ex. 9).

P.ex.: Un patient veut dire "cabane dans l'arbre". Les mots "maison" et "buisson" reçoivent, pour l'une ou l'autre raison, plus d'activité que les mots cibles "cabane" et "arbre". Ils sont donc exprimés, ce qui donne "maison dans le buisson".

Lorsqu'une perturbation de l'activité au niveau du système sémantique est associée à des problèmes au niveau de la mémoire de travail (voir plus loin), cela crée des difficultés supplémentaires (29).

Structure du système sémantique

Jusqu'à présent, les problèmes de génération de mots chez les sujets schizophrènes avaient été mis en rapport avec un schéma anormal d'activité au niveau de la mémoire sémantique. La constatation que les patients schizophrènes sont peu performants lors des tâches de fluence verbale (30-34) a incité à penser que non seulement l'activité au niveau de la mémoire sémantique mais aussi la structure ou l'accès à ce système devaient être anormaux.

La structure et l'accès au système sémantique peuvent être étudiés à l'aide de la tâche de fluence verbale (*Verbal Fluency Task*). Lors de cette tâche, les sujets doivent énoncer, dans un laps de temps défini, autant de mots que possible commençant par une certaine lettre (p.ex. f, a ou s) ou appartenant à une certaine catégorie (p.ex. animaux, mobilier). Aloia et al (35) ont étudié la production de patients schizophrènes lors de ces tâches à l'aide d'une échelle multidimensionnelle et ont constaté que la structure de leur production différait de celle des sujets normaux. Sur base de cette observation, ils ont conclu que le système sémantique des patients schizophrènes était organisé différemment de celui des sujets non-malades (voir également 34, 36).

Feinstein et al (36) ont également conclu que chez les patients schizophrènes, les concepts étaient manifestement reliés autrement que chez les personnes non-malades.

Accès au système sémantique

Certains auteurs considèrent que les problèmes des patients schizophrènes lors des tâches de fluence verbale ont leur origine dans des

problèmes d'accès au système sémantique et non dans un trouble de l'organisation de ce système. Pour étayer cette hypothèse, il n'existe cependant que des preuves indirectes, peu puissantes.

Joyce et al (37) ont comparé les performances de sujets normaux et de patients schizophrènes lors d'une tâche de fluence verbale pour les lettres et les catégories. Les performances des patients schizophrènes étaient inférieures à celles des sujets sains mais elles présentaient le même schéma: les performances lors de la tâche de fluence verbale pour les catégories étaient supérieures aux performances lors de la tâche de fluence verbale pour les lettres. Tout comme chez les témoins, les performances lors de la tâche de fluence verbale pour les catégories étaient améliorées chez les patients schizophrènes lorsqu'on proposait un "indice" supplémentaire. Chez les patients schizophrènes, l'indice semblait en outre avoir un effet plus marqué que chez les sujets non-psychiatriques mais cette tendance n'atteignait pas le seuil de signification.

Outre ces tâches de fluence verbale, les patients et les témoins ont également été soumis au "Boston Naming Test" (BNT). Lors de cette tâche, le sujet doit identifier 60 dessins d'objets plus ou moins familiers. Ici aussi, les patients schizophrènes étaient moins performants que les témoins. Chez les témoins, il y avait en outre une corrélation positive entre les performances au BNT et celles aux tâches de fluence verbale. Chez les patients schizophrènes, il n'y avait pas de corrélation entre les résultats aux deux tâches. Cela suggère que, chez les patients schizophrènes, l'évocation ou la remémoration des mots a lieu avec une efficacité variable.

Pour Joyce et al (37), les schémas de réponse comparables des témoins et des patients schizophrènes lors des tâches de fluence verbale et l'absence de corrélation entre les performances lors de ces tâches et les performances au BNT indiquent que les problèmes des patients schizophrènes ne proviennent pas d'une détérioration de la mémoire sémantique mais bien de difficultés d'accès à cette mémoire.

Plusieurs chercheurs sont arrivés à la même conclusion lors d'expériences évaluant la constance des performances des patients schizophrènes lors de tâches de fluence verbale. Lors de ces expériences, on part du principe que le fait de citer un mot dans une certaine séquence mais pas dans la séquence suivante indique que le mot est présent dans la mémoire sémantique mais est évoqué de manière variable et inefficace. Allen et al (23) ont comparé des sujets schizophrènes et des témoins lors d'une tâche de fluence verbale répétée à intervalle d'une semaine. Ils ont constaté que les patients schizophrènes citaient moins de mots que les témoins et que ces mots différaient en outre davantage d'une fois à l'autre. Ils ont dès lors conclu que l'accès au système sémantique était perturbé chez les patients schizophrènes (voir également 38, 39).

Les études citées ci-dessus fondent sur les résultats d'analyses corrélationnelles leur hypothèse qu'il y a, chez les patients schizophrènes, perturbation de l'accès au système sémantique. Les corrélations ne constituent cependant pas une base adéquate pour tirer des conclusions solides.

Associations phonologiques (clang associations)

On dispose de peu d'études récentes sur les associations phonologiques. Au début du siècle dernier, une série d'expériences ont été conduites sur des sujets non-psychiatriques afin de déterminer dans quelles circonstances les associations phonologiques apparaissaient. Aschaffenburg (40) a constaté que le nombre d'associations phonologiques augmentait sous l'influence de la fatigue. Jung et Rilkin (41) ont remarqué que lors d'une tâche d'association de mots, le nombre d'associations phonologiques augmentait, chez les sujets normaux, au détriment du nombre d'associations sémantiques lorsqu'on tentait de détourner leur attention.

Spitzer et al (27) ont récemment démontré que lors d'une tâche de décision lexicale, les sujets normaux supprimaient les associations phonologiques dans des circonstances extrêmes, non-naturalistes. Une tâche de décision lexicale se

déroule de la même manière qu'une expérience d'amorçage, à la différence que les sujets ne doivent pas, lors de la tâche de décision lexicale, identifier le stimulus cible mais bien indiquer s'il est un mot ou un non-mot (c'est-à-dire une suite de lettres présentant de fortes similitudes avec des mots existants). Le stimulus cible est précédé d'une amorce ayant un certain rapport (sémantique, phonologique). Dans l'expérience de Spitzer et Maher, le temps écoulé entre le stimulus cible et l'amorce phonologiquement apparentée est manipulé. Si le temps écoulé entre la présentation de l'amorce phonologiquement apparentée et la présentation du stimulus cible est court (moins de 200ms), l'amorce inhibe la reconnaissance du stimulus cible. L'apparition de tels processus inhibiteurs automatiques rapides permet que les énonciations ciblées ne soient pas perturbées par un codage phonologique.

P.ex.: il faut plus de temps pour déterminer si "table" est un mot ou un non-mot lorsqu'il est précédé du mot "sable", phonologiquement apparenté, que lorsqu'il est précédé du mot "auto", phonologiquement non-apparenté.

Spitzer et al (27) ont en outre comparé entre eux et à des témoins normaux des patients schizophrènes avec et sans troubles du langage lors d'une tâche d'amorçage sémantique et phonologique. Les patients qui souffraient d'un trouble du langage ne présentaient aucune inhibition des associations phonologiques lorsque le laps de temps écoulé entre la présentation de l'amorce et la présentation du stimulus cible était très court. L'absence de ces processus inhibiteurs serait à l'origine des associations phonologiques.

Sélection de la signification des mots

De nombreuses hypothèses ont été formulées pour expliquer le choix des mots souvent anormal, d'un point de vue sémantique, chez les patients schizophrènes. Ce choix des mots anormal est attribué à une préoccupation pour un certain aspect du mot comme la sonorité, l'étymologie, etc.

Une première explication possible a été suggérée par Goldstein (42). Il prétendait que les patients

schizophrènes ont tendance à ignorer la dimension abstraite des mots. Aucune preuve solide étayant cet argument n'a cependant été découverte (43, 44).

Une seconde hypothèse avance que les patients schizophrènes ont tendance à sélectionner la signification la plus générale d'un mot, même lorsque le contexte indique qu'une signification plus rare est appropriée. Cependant, on n'a pas non plus découvert de preuves d'un tel biais (45-47).

Une troisième possibilité est que les patients schizophrènes préfèrent des antonymes (terme qui signifie le contraire d'un autre terme – p.ex. "bon" est l'antonyme de "mauvais") ou des homonymes (terme ayant différentes significations: p.ex. le terme "crapaud" désigne à la fois un amphibien, un défaut dans une pierre précieuse, un fauteuil et un piano) aux synonymes ou aux mots non-apparentés.

Enfin, il est possible que les patients schizophrènes s'en tiennent toujours à la signification littérale (dénotative) des mots et ne soient pas ouverts à une interprétation figurée/symbolique (connotative).

P.ex.: si un patient schizophrène doit indiquer la signification de l'expression "rire jaune", il ne choisira pas "rire feint" mais aura tendance à sélectionner "coloration de la peau".

Selon Cutting et Murphy (48), cette dernière différence semble la plus fondamentale, entre autres parce que les observations cliniques indiquent que c'est surtout la signification dénotative des mots qui préoccupe le patient (cf. étudiant le dictionnaire comme prodrome). Ils ont tenté de déterminer de manière expérimentale si les patients schizophrènes se laissaient effectivement guider par la signification dénotative des mots. Pour ce faire, ils leur ont proposé 20 séries de 3 mots. Dans chaque série, les sujets devaient sélectionner les deux mots qui allaient ensemble. La sélection des paires de mots pouvait se faire sur base de leur signification dénotative ou de leur signification connotative. Les patients

schizophrènes semblaient grouper les mots par paires sur base de la signification dénotative. Les patients qui souffraient d'un trouble affectif privilégiaient la signification connotative.

Complexité syntaxique

Introduction

Chez les patients schizophrènes, des problèmes de traitement de l'information, plus précisément des problèmes d'encodage, de rétention et d'évaluation du statut de l'information dans la mémoire à court terme sont à l'origine de l'apparition d'hallucinations par exemple. On part du principe que les troubles du langage ne sont pas un problème isolé mais peuvent être mis en rapport, en totalité ou en partie, avec des problèmes comparables au niveau de la mémoire à court terme. Les troubles du langage chez les patients schizophrènes sont en effet mis en rapport avec toute une série de déficits au niveau du traitement de l'information, par exemple des troubles de l'attention sélective (49), de la vitesse de traitement de l'information (50), etc. Tous ces déficits auraient leur origine dans une diminution de la quantité de *resources* (ou "capacité de traitement") disponible pour l'exécution de tâches cognitives (51). Cette capacité de traitement limitée serait à l'origine de la diminution de la complexité syntaxique (11, 19, 20), de l'augmentation du nombre d'erreurs sémantiques et syntaxiques et de l'augmentation du nombre de références inadéquates qui caractérisent le langage des patients schizophrènes.

Influence de la capacité de traitement disponible sur la production linguistique

Que la capacité de traitement disponible puisse influencer la compréhension du langage chez les sujets normaux, Just et Carpenter l'ont démontré (52). Si la capacité de traitement disponible est réduite de manière expérimentale, à l'aide par exemple du paradigme de tâche double, cela donne lieu, chez les sujets normaux, à des problèmes de compréhension du langage (53).

Barch et Berenbaum (8) ont réalisé une expérience visant à déterminer si le fait de réduire la capacité de

traitement de l'information provoquait, chez des sujets normaux, les troubles du langage observés chez les schizophrènes. Lors d'un entretien, les sujets normaux devaient non seulement répondre aux questions qui leur étaient posées mais aussi exécuter, dans le cadre de l'expérience, une tâche complémentaire, ce qui réduisait la capacité de traitement disponible pour chacune des tâches. Dans les conditions témoins, les sujets étaient seulement interrogés. Dans les conditions expérimentales, on a constaté une diminution de la complexité syntaxique, une augmentation de la "pauvreté du langage" et davantage de pauses comblées. Lors de cette expérience, une réduction de la capacité de traitement disponible a donc donné lieu à certains des problèmes de langage – mais pas à tous – observés chez les patients schizophrènes. Cela pourrait indiquer que, chez ces patients, plusieurs déficits sont à l'origine des troubles du langage.

Cette hypothèse est étayée par la constatation qu'à l'intérieur du groupe de patients schizophrènes présentant des troubles du langage, il est possible de distinguer différents sous-groupes sur la base de la présence concomitante de différents troubles du langage. Il y a d'une part les patients chez qui il existe un trouble négatif du langage et de la pensée. Leur langage est caractérisé par une diminution du nombre de mots, une diminution de la complexité syntaxique et une augmentation du nombre de pauses. D'autre part, il y a les patients dont le langage est surtout caractérisé par l'incohérence. Cette perte de cohérence est due d'une part à une incohérence lexicale suite entre autres aux ajouts associatifs évoqués plus haut et d'autre part à une incohérence structurelle, des références inadéquates par exemple.

Mécanismes permettant de gérer la capacité de traitement réduite

Pour comprendre cette diversité de troubles du langage, il est nécessaire de disposer d'un modèle global pour la production linguistique. Levelt (54) a développé un tel modèle. Il postule que les points suivants sont importants pour la construction et le maintien d'un discours cohérent:

- concevoir un plan de discours et s'y tenir,

- coder phonologiquement et grammaticalement l'information à exprimer,
- suivre son propre discours et le discours de l'interlocuteur,
- corriger les erreurs,
- articuler la parole.

A chacune de ces étapes, il existe des anomalies chez les patients schizophrènes. Barch et Berenbaum (55) ont constaté, expérimentalement, que les patients qui présentent un trouble du langage négatif ont surtout des problèmes à générer un plan de discours alors que les patients qui produisent un langage incohérent ont essentiellement des difficultés à se tenir au plan du discours et à suivre le contenu de la conversation en cours. Les deux problèmes auraient toutefois leur origine dans une diminution de la capacité de la mémoire de travail. D'autres études conduites sur des sujets normaux ont montré qu'une diminution de la capacité de la mémoire de travail pouvait entraîner une diminution de la complexité syntaxique (voir plus haut 8, 56), une augmentation des erreurs de référence (56, 57), etc.

Selon Barch et Berenbaum, les problèmes de langage spécifiques des patients schizophrènes reflètent la stratégie particulière que ces patients développent pour gérer la capacité réduite de leur mémoire de travail (**Figure 1**, d'après Barch & Berenbaum (55)): soit les patients réduisent leur verbosité et la complexité syntaxique de façon à ce que la capacité résiduelle reste disponible pour développer un plan de discours et s'y tenir soit ils choisissent de continuer à produire un langage varié et syntaxiquement complexe qui ne laisse pas suffisamment de capacité résiduelle pour se tenir à un plan de discours.

Ce modèle est confirmé par l'observation qu'il existe souvent des corrélations négatives entre les troubles de la cohérence du discours et la diminution de la verbosité, ce qui indique que, la plupart du temps, les patients ne présentent pas les deux troubles simultanément (13, 58, 59).

Lorsque la capacité de la mémoire de travail est limitée, cela a une influence sur le fonctionnement

du système exécutif central, ce qui peut perturber l'attention sélective et le *source monitoring*.

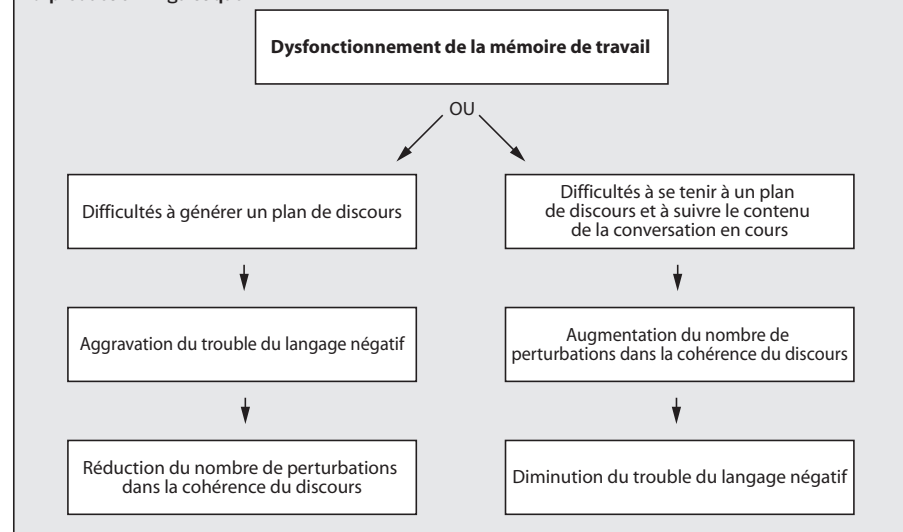
Attention sélective et "source monitoring"

Lorsque la capacité de traitement globale est limitée, il y a diminution de la capacité à diviser son attention et à ignorer les sources de distraction. Il a été démontré qu'il existe un lien entre le discours désorganisé et les problèmes d'attention. Lorsque les patients ne sont pas capables d'ignorer les stimuli non-pertinents, leur langage sera influencé négativement par cette information

leurs parents (65), on a observé un lien entre le degré de déviation de la communication et le degré de distractibilité lors des tâches d'attention.

Une capacité de traitement suffisante est également nécessaire pour faire du *source monitoring*, c'est-à-dire déterminer quelle est l'origine de l'information présente dans la mémoire de travail. Si ce *source monitoring* n'est plus possible, on voit inévitablement apparaître des problèmes lors de la production linguistique. Il devient par exemple impossible de faire une distinction, dans la mémoire de travail, entre le langage planifié et le langage déjà produit ou entre des éléments du

Figure 1: Rapport entre les dysfonctionnements de la mémoire de travail et les troubles de la production linguistique.



non-pertinente. Diverses études (60, 61) l'ont démontré: toute forme d'information distrayante présentée auditivement induisait, chez les patients schizophrènes, une augmentation significative du nombre de références inadéquates. Les témoins n'étaient pas perturbés par les informations distrayantes. Manifestement, même une "surcharge" perceptuelle limitée peut, chez les patients schizophrènes, solliciter tellement les capacités de traitement disponibles que la production linguistique en est affectée (voir également 59, 62, 63).

Des problèmes d'attention seraient également à l'origine de la façon anormale de communiquer souvent observée dans la famille des patients schizophrènes (déviation de la communication). Tant chez les patients schizophrènes (64) que chez

plan du discours et le langage produit. Cela génère bien évidemment une certaine confusion (66). Barch & Berenbaum (9) ont constaté que des problèmes lors de l'exécution d'une tâche de *monitoring* (voir également 67) étaient liés à l'apparition d'un "déraillement du discours" et de "coq-à-l'âne" (un manque total de cohérence). Moins les patients schizophrènes étaient performants lors d'une tâche évaluant la capacité à planifier un discours, plus ils avaient tendance à faire des références inadéquates.

Prosodie

Les patients schizophrènes présentent souvent des problèmes de prosodie, c'est-à-dire des problèmes de perception et de production de l'intonation et de l'accentuation dans le langage parlé (dans l'étude de Baltaxe & Simmons (17), 81%

des patients présentaient des problèmes de prosodie). De tels problèmes peuvent donner lieu à des malentendus. Des études (p.ex. 68) ont montré que différents types de problèmes de prosodie étaient liés à différentes lésions cérébrales. Les problèmes de prosodie des patients schizophrènes présentent de fortes similitudes avec les problèmes des personnes ayant une lésion dans l'hémisphère droit.

Une lésion dans l'hémisphère droit donne lieu à des problèmes de prosodie émotionnelle; les patients ont ainsi des difficultés à évaluer l'humeur du locuteur ou à faire une distinction entre le niveau de contenu et le niveau relationnel d'un énoncé.

Une lésion dans l'hémisphère gauche donne lieu à des problèmes de prosodie accentuelle, c'est-à-dire des problèmes pour détecter les mots accentués dans une phrase. Si la prosodie accentuelle est perçue de manière erronée, cela peut donner lieu à des problèmes de compréhension des mots composés.

P.ex. en néerlandais, "Het vóorkomen van auto-ongevallen" (l'occurrence des accidents de la route) vs. "Het voorkómen van auto-ongevallen" (la prévention des accidents de la route) (NDT: la différence vóorkomen/voorkómen n'a pas d'équivalent en français).

Murphy et Cutting (69) ont testé, chez des patients schizophrènes et des témoins, la capacité à comprendre et à exprimer la prosodie accentuelle et émotionnelle. Les schizophrènes ne différaient pas des sujets normaux pour la perception et l'expression de l'accentuation. Ils étaient par contre moins performants au plan de la perception et de l'expression de la prosodie émotionnelle. Ce résultat suggère qu'il y a, dans la schizophrénie, un dysfonctionnement dans l'hémisphère droit. Outre des problèmes avec la prosodie émotionnelle, les patients schizophrènes peuvent également avoir des problèmes de perception correcte des émotions exprimées par le visage (70, 71). Les émotions négatives surtout sont mal reconnues (72). Ce déficit aurait également son origine dans un dysfonctionnement au niveau de l'hémisphère droit et serait surtout

associé à la schizophrénie caractérisée par des symptômes négatifs.

N'y a-t-il qu'un seul déficit à la base des problèmes de langage observés chez les schizophrènes ou y en a-t-il plusieurs?

Deux observations indiquent qu'il doit y avoir plusieurs déficits à la base des problèmes de langage observés chez les patients schizophrènes.

D'abord, les études montrent que les troubles du langage sont multidimensionnels. Barch et Berenbaum (9) ont étudié la prévalence de 4 types de troubles du langage chez les patients schizophrènes: approximations/néologismes, déraillement du discours/coq-à-l'âne, références inadéquates et réponses "tangentielles". Les résultats montrent que seuls les références inadéquates et les déraillements/coq-à-l'âne étaient significativement corrélés. Cela confirme l'hypothèse que la langue n'est pas un concept unitaire et suggère que plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine des troubles du langage. C'est confirmé par le second volet de l'étude de Barch et Berenbaum. Ils y ont étudié les problèmes des patients schizophrènes au niveau de trois processus impliqués dans la production linguistique. En premier lieu, ils ont évalué la capacité des patients à faire du *source monitoring* (voir plus haut).

Ensuite, ils ont eu recours à une technique visant à induire des erreurs de langage (73, 74). Ils voulaient ainsi tester l'hypothèse que les erreurs de langage reflètent des troubles du codage phonologique et grammatical.

Une troisième tâche mesurait la capacité des patients à sélectionner l'information pertinente pour un sujet de conversation. Le but était de se faire une idée de leur capacité à se tenir à un plan de discours. Ces trois paramètres de la production linguistique n'étaient pas corrélés entre eux et mesuraient donc des aspects différents de la production linguistique.

Lorsque les paramètres de la production linguistique sont mis en rapport avec les troubles du langage observés, il apparaît que des processus spécifiques de production linguistique sont corrélés à des troubles du langage spécifiques: l'apparition d'erreurs de référence est corrélée à des problèmes de planification du discours, les approximations/néologismes sont en rapport avec un mauvais codage grammatico-phonologique et une augmentation du "déraillement" du discours/des coq-à-l'âne est associée à de moins bonnes performances lors des tâches de *monitoring*.

Ces résultats montrent que plusieurs processus partiels sont impliqués dans la production linguistique et que ces différentes tâches partielles font chacune appel à des aptitudes cognitives différentes, qui peuvent être perturbées. Les différents troubles du langage semblent donc avoir leur origine dans différents mécanismes cognitifs. Cette conclusion est confirmée par l'observation que certains troubles du langage apparaissent presque uniquement pendant l'épisode psychotique aigu et sont donc liés à l'état clinique alors que d'autres (en particulier les références inadéquates) persistent même après la rémission. Ces derniers troubles se retrouvent également souvent chez des membres de la famille des patients schizophrènes et semblent donc traduire une certaine susceptibilité (62, 75).

Structures cérébrales sous-jacentes

D'après Crow (76), les adaptations cérébrales nécessaires à la capacité linguistique de l'*Homo sapiens* auraient créé les conditions/l'organisation cérébrale dans lesquelles les psychoses peuvent apparaître.

La production linguistique requiert manifestement un degré élevé de spécialisation hémisphérique, le contrôle cérébral du langage étant localisé dans l'un des hémisphères (l'hémisphère dominant). Cette spécialisation hémisphérique serait réduite dans la schizophrénie.

DeLisi et al (77) ont comparé l'asymétrie cérébrale chez des patients schizophrènes et des témoins et ont établi une corrélation entre diverses mesures de l'asymétrie et les scores obtenus lors de tests évaluant le langage et la mémoire. Les patients présentaient effectivement une asymétrie moindre que les témoins. Cette asymétrie n'était cependant pas liée aux performances lors des tâches de langage et de mémoire, bien que les patients schizophrènes aient, lors de ces tâches, obtenu des scores moins bons que les sujets normaux.

D'autres preuves d'une perturbation de la spécialisation hémisphérique chez les patients schizophrènes proviennent d'études sur la préférence manuelle, l'asymétrie anatomique et des expériences d'écoute bi-aurale. Une récente méta-analyse (78) de la littérature montre qu'il y a plus de deux fois plus de non-droitiers parmi les patients schizophrènes que parmi les sujets normaux. Des corrélations ont en outre été observées entre la non-dextralité d'une part et les hallucinations, les troubles de la pensée formelle, les idées délirantes et un pronostic relativement favorable d'autre part. De la même méta-analyse, il ressort que les patients schizophrènes ont une asymétrie frontale et occipitale réduite. Moins l'asymétrie était marquée, plus les symptômes positifs étaient sévères et meilleurs étaient le pronostic et le fonctionnement cognitif. Lors des expériences d'écoute bi-aurale, des informations auditives différentes sont présentées à chaque oreille. En général, l'information présentée à l'oreille droite est perçue de manière plus précise. Cet avantage de l'oreille droite serait dû au fait que l'information perçue par l'oreille droite arrive directement dans l'hémisphère gauche, où sont représentées les principales fonctions linguistiques chez la plupart des individus.

Des expériences d'écoute bi-aurale faisant appel à des phonèmes ou des mots rimés ont montré que cette latéralisation était beaucoup moins observée chez les patients schizophrènes. La latéralisation moindre était corrélée à des symptômes positifs relativement sévères. Les résultats de ces trois lignes d'étude indiquent une perturbation de la spécialisation hémisphérique

chez les patients schizophrènes. L'hémisphère non-dominant peut ainsi perturber la production linguistique normale. Les troubles du langage dans la psychose schizophrénique pourraient dès lors, selon cette théorie, avoir leur origine dans l'hémisphère droit.

Cette hypothèse est étayée par les observations de Brownell et al (79). Ils ont constaté que, tout comme les patients schizophrènes, les patients qui présentaient une lésion dans l'hémisphère droit mettaient davantage l'accent sur la signification dénotative des mots que les témoins ou les patients présentant une lésion dans l'hémisphère gauche (voir également 48, 80).

Les observations de Kircher et al (81) indiquent elles aussi des problèmes dans l'hémisphère droit chez les patients schizophrènes présentant des troubles du langage/de la pensée. Lors d'une étude utilisant l'IRMf, des témoins et des patients schizophrènes présentant ou non des troubles du langage/de la pensée ont été exposés à 3 situations. Dans la "situation de production", les sujets devaient générer un mot pour compléter de manière adéquate la phrase proposée. Dans la "situation de décision", les sujets devaient choisir entre deux possibilités le mot qui complétait le mieux la phrase. La "situation de lecture" enfin fonctionnait comme situation basale. Dans cette situation, les sujets devaient lire la phrase qui leur était présentée. Dans la "situation de production", il y avait, chez les patients présentant des troubles du langage, relativement moins d'activation au niveau de la première circonvolution temporale droite et relativement plus d'activation au niveau des troisièmes circonvolutions frontale et temporale gauches et de la circonvolution occipito-temporale latérale gauche que chez les patients sans troubles du langage et chez les témoins. Seule l'activité différentielle au niveau du cortex temporal droit restait significativement différente dans les divers groupes après correction pour la précision des réponses.

Les observations faites lors de l'étude des problèmes de prosodie chez les patients schizophrènes indiquent également une anomalie dans

l'hémisphère droit. Plusieurs études ont cependant également observé des anomalies dans l'hémisphère gauche. Shenton et al (82) ont étudié le rapport entre les troubles du langage et les localisations pathologiques dans le lobe temporal gauche. Ils ont découvert une corrélation puissante entre la sévérité des troubles du langage et une diminution du volume de la partie postérieure de la première circonvolution temporale gauche, une zone considérée depuis longtemps déjà comme un substrat neuro-anatomique majeur pour le langage.

Dans l'étude PET de Frith et al (83), le cortex pré-frontal gauche a été identifié, chez les sujets normaux, comme la localisation de la génération intrinsèque des mots (c'est-à-dire sans indice extérieur).

Yurgelun-Todd et al (84) ont également découvert qu'il y avait, lors d'une tâche de fluence verbale, moins d'activité frontale gauche chez les patients schizophrènes que chez les témoins. Les patients schizophrènes présentaient par contre une activité plus importante dans le lobe temporal gauche.

De nombreuses études (85, 86) font état d'une diminution de l'activité cérébrale frontale chez les patients schizophrènes (*hypofrontality*). Curtis et al (87) ont comparé l'activité frontale de schizophrènes et de témoins lors de deux tâches. La première était une tâche de fluence verbale au cours de laquelle on présentait au sujet, toutes les 3 secondes, une lettre qu'il devait utiliser pour générer un mot. Lors de la tâche de décision sémantique, c'est un mot qui était présenté toutes les 3 secondes. Les sujets devaient alors indiquer si le mot faisait référence ou non à un être vivant. Lors de la tâche de fluence verbale, les patients schizophrènes présentaient, par rapport aux témoins, une diminution significative de l'activité dans différentes régions frontales. Lors de la tâche de décision sémantique, il n'y avait aucune différence significative entre les patients et les témoins. La perturbation de l'activité au niveau du cortex frontal ne semble donc pas, chez les sujets schizophrènes, être un déficit constant mais dépendre des exigences cognitives spécifiques de la tâche expérimentale. Vita et al

(88) ont, dans leur étude IRM, établi un lien entre les mesures morphologiques et les aspects cliniques et neuropsychologiques des troubles du langage. Le volume du cortex préfrontal était inversement corrélé aux scores totaux à la TLC. Le volume de la 1^e circonvolution temporale gauche était positivement corrélé aux performances lors d'une tâche de fluence verbale. Il existait également une corrélation inverse entre les résultats obtenus lors d'un test où il fallait compléter des phrases et le volume ventriculaire total. Enfin, le score total à la TLC était lié aux différences relatives de volume entre la 1^e circonvolution temporale gauche et droite: plus les troubles du langage étaient marqués, plus la 1^e circonvolution temporale gauche était relativement petite et plus la 1^e circonvolution temporale droite était relativement grande.

Sur base des informations actuellement disponibles, il n'est pas possible de désigner une région spécifique du cerveau où les troubles du langage auraient leur origine. Il est probable que plusieurs troubles subtils, distribués de manière diffuse, soient à l'origine des troubles du langage chez les patients schizophrènes. Cela n'a en fait rien d'étonnant vu la grande diversité des troubles du langage observés chez ces patients. Plusieurs processus sont impliqués dans la production linguistique et chacun d'entre eux a son origine dans une région différente du cerveau. Chez les patients schizophrènes, la communication entre les différentes régions serait perturbée. Les troubles du langage semblent dès lors avoir un substrat neuro-anatomique complexe.

Etudes ERP

Comme on l'a vu plus haut, les associations non pertinentes qui caractérisent souvent le discours des patients schizophrènes ont été mises en rapport avec des processus dysfonctionnels au niveau de la mémoire sémantique. On arrive la plupart du temps à cette conclusion sur la base d'expériences utilisant des mots isolés. Comprendre et produire le langage demande cependant plus qu'une diffusion de l'activité dans la mémoire sémantique. Comprendre une phrase requiert en effet que l'on construise une

représentation du contenu de cette phrase, le contexte existant limitant les mots qui peuvent encore être ajoutés pour la compléter. Les erreurs dans le langage des schizophrènes peuvent dès lors résulter non seulement d'une perturbation de la diffusion de l'activité dans le système sémantique mais aussi de problèmes au niveau de l'intégration de mots dans le contexte de la phrase ou d'une combinaison de ces deux dysfonctionnements. Pour clarifier la situation, un certain nombre d'études ERP ont été conduites dans lesquelles on s'est particulièrement attaché à la composante N400 qui, chez les sujets normaux, semble très sensible aux incongruences sémantiques (89, 90). Dans ce type d'études, les mots d'une phrase sont présentés un par un. Le dernier mot est soit sémantiquement congruent soit sémantiquement incongruent avec le reste de la phrase. Chez les sujets normaux, une fin incongruente suscite, après 400ms en moyenne, une composante ERP négative très nette, la N400. Une fin de phrase congruente suscite une N400 très limitée, négligeable. Il existe donc un rapport inverse entre le degré de prédictibilité d'un mot dans une phrase et l'amplitude de la N400 suscitée par ce mot. La N400 nettement négative en cas de mots sémantiquement incongruents refléterait la difficulté à intégrer ce mot incongruent dans le contexte de la phrase. Le même tracé apparaît lors de la présentation de paires de mots congruentes et incongruentes.

Niznikiewicz et al (91) ont présenté des phrases, mot par mot, sur le mode auditif ou visuel, à des témoins et à des patients schizophrènes. Le dernier mot était congruent ou non avec le reste de la phrase. Si les patients schizophrènes ont de fait des difficultés à intégrer l'information contextuelle, ils devraient présenter, en présence de fins de phrase congruentes et incongruentes, une N400 négative plus marquée que les témoins. Les résultats confirment cette hypothèse pour les deux modes: les patients schizophrènes présentent une N400 plus marquée que les témoins, que les fins de phrase soient congruentes ou non. Dans les deux groupes, la N400 est en outre plus marquée en présence de fins de phrase non-congruentes qu'en

présence de fins de phrase congruentes. Ces données confirment que la N400 est une indication de la facilité avec laquelle un mot est intégré dans un contexte. Chez les patients schizophrènes, cette intégration dans le contexte se déroule manifestement de manière différente/plus difficile que chez les sujets non-psychiatriques. Cette observation ayant été faite en mode visuel et en mode auditif, on peut conclure que les troubles du langage chez les patients schizophrènes sont liés à des problèmes au niveau d'un système linguistique a-modal.

Les problèmes avec le contexte peuvent reposer sur deux mécanismes. D'une part, la N400 plus marquée chez les patients schizophrènes peut résulter de la nécessité de chercher parmi une série plus grande de mots-candidats et de les intégrer dans le contexte. Par ailleurs, la N400 peut refléter les problèmes d'intégration d'un mot dans un contexte qui n'est pas facilement accessible pour les patients schizophrènes.

Outre la N400, Niznikiewicz et al (91) ont encore étudié 3 autres composantes ERP: la N100, la P200 et la P600. La N100 et la P200 permettent de détecter des dysfonctionnements au niveau des processus sensoriels précoces. Pour les deux composantes, il n'y a aucune différence entre les témoins et les patients schizophrènes. Les problèmes linguistiques des patients schizophrènes ne semblent dès lors pas dus à une perturbation des processus sensoriels précoces. L'interprétation de la P600 ne fait pas l'unanimité mais la plupart du temps, on considère que cette composante reflète la prise de décision. Pour cette composante non plus, Niznikiewicz et al n'ont observé aucune différence significative entre les témoins et les schizophrènes.

Adams et al (92) ont observé, en mode visuel, des résultats comparables pour la N400 mais contrairement à Niznikiewicz et al (91), ils ont en outre découvert, chez les patients schizophrènes, une composante P600 moins marquée que chez les témoins. Ils ont dès lors conclu que les composantes ERP anormales chez les patients schizophrènes n'étaient pas tant dues à des problèmes de traitement des incongruences sémantiques mais bien à des problèmes d'attention plus généraux. La N400

anormale refléterait ainsi des problèmes au niveau des mécanismes d'amorçage sémantique automatiques. Les anomalies de la P600 seraient la conséquence de problèmes au niveau des processus d'attention contrôlés.

Traitement

Des études (93-95) ont montré que ni l'administration aiguë ni l'administration chronique d'antipsychotiques typiques n'avait d'influence positive sur les dysfonctionnements cognitifs. Cela a été confirmé par les découvertes de King et al (96). Ils ont évalué le langage des patients schizophrènes au début et à la fin d'une période de 3 ans. En dépit de l'administration d'antipsychotiques et du fait que leur état clinique ne s'était pas détérioré mais plutôt amélioré, les performances des patients ont régressé pour 13 scores linguistiques sur 16.

Plusieurs antipsychotiques atypiques par contre ont une influence positive sur les fonctions cognitives dont certaines pertinentes pour le langage (article de Meltzer et McGurk (97)). La clozapine a une influence clairement positive sur la fluence verbale et l'attention et améliore également l'apprentissage verbal et la mémoire verbale. Il n'y a par contre que peu d'éléments montrant une amélioration de la mémoire de travail. La rispéridone a un effet significatif sur la mémoire de travail, l'apprentissage verbal et la mémoire verbale mais pas sur la fluence verbale. Très peu de données ont pour l'instant été publiées à propos de l'influence de l'olanzapine sur le fonctionnement cognitif. Meltzer et McGurk rapportent une de leurs études portant sur 20 patients schizophrènes traités par olanzapine. Ils ont découvert des effets positifs sur l'apprentissage verbal, la mémoire verbale et la fluence verbale. Ces résultats devront être confirmés par d'autres études. En ce qui concerne l'efficacité de la quétiapine sur le fonctionnement cognitif, une étude portant sur un seul cas a été publiée (98). Elle a mis en évidence une amélioration significative de l'attention, de l'apprentissage verbal et de la mémoire verbale. Une récente étude de Velligan et al (64)

Tableau 3: Influence des antipsychotiques atypiques sur les fonctions cognitives pertinentes pour la production linguistique.

EFFET DE LA CLOZAPINE

Mémoire de travail verbale

| | | |
|----------------------|------------------------------|--------------------|
| Hagger et al (100) | ACTT | pas d'amélioration |
| Lee et al (101) | ACTT | pas d'amélioration |
| Grace et al (102) | <i>Digit Span (backward)</i> | amélioration |
| Galletly et al (103) | ACTT | amélioration |

Apprentissage verbal et mémoire verbale

| | | |
|----------------------|---|------------------------------------|
| Goldberg et al (104) | <i>WMS-r Paired associates</i> | pas d'amélioration |
| Hagger et al (100) | VLL-IR/VLL-DR | amélioration |
| Lee et al (101) | | |
| Daniel et al (105) | WMS | pas d'amélioration |
| Grace et al (102) | liste de 5 mots remémoration immédiate | amélioration pas d'amélioration |
| | remémoration différée | amélioration |
| Hoff et al (106) | apprentissage associatif CVLT | pas d'amélioration amélioration |

Fluence verbale

| | | |
|----------------------|----------------------|--|
| Goldberg et al (104) | <i>Category test</i> | pas d'amélioration |
| Hagger et al (100) | CWAT | amélioration après 6 semaines et 6 mois |
| | CIGT | amélioration après 10 semaines mais pas après 12 mois |
| Buchanan et al (107) | fluence catégorielle | amélioration après 6 semaines et 6 mois |
| Hoff et al (106) | CWAT | amélioration |
| Lee et al (101) | CWAT | amélioration après 6 semaines et 6 mois |
| | CIGT | amélioration |
| Grace et al (102) | CWAT | amélioration |
| | CIGT | |
| Galletly et al (103) | CWAT | amélioration |

EFFET DE LA RISPÉRIDONE

Mémoire de travail

| | | |
|---------------------|---|--------------|
| McGurk et al (108) | Tâche faisant appel à la mémoire de travail spatiale | amélioration |
| Green et al (109) | <i>Digit span distractability</i> | amélioration |
| Rossi et al (110) | <i>WAIS-r Digit span backward</i> | amélioration |
| Meltzer et al (111) | ACTT | amélioration |

Apprentissage verbal et mémoire verbale

| | | |
|----------------------|---|------------------------------------|
| Stipp & Lussier (98) | <i>Word pairs</i> <i>Word stem priming</i> | pas d'amélioration amélioration |
| Kern et al (112) | CVLT | amélioration |
| Meltzer et al (111) | <i>List learning</i> | pas d'amélioration |
| Fluence verbale | | |
| Meltzer et al, (111) | CWAT | pas d'amélioration |
| | CIGT | pas d'amélioration |

EFFET DE L'OLANZAPINE

Mémoire de travail

| | | |
|-----------------------|--|--|
| Meltzer & McGurk (97) | ACTT <i>Spatial working memory test</i> | pas d'amélioration pas d'amélioration |
|-----------------------|--|--|

Apprentissage verbal et mémoire verbale

| | | |
|-----------------------|------|--------------|
| Meltzer & McGurk (97) | CVLT | amélioration |
|-----------------------|------|--------------|

Fluence verbale

| | | |
|-----------------------|------|--------------|
| Meltzer & McGurk (97) | CWAT | amélioration |
| | CIGT | amélioration |

ACTT: Auditory Consonant Trigrams Test; CIGT: Category Instance Generation Test; CVLT: California Verbal Learning Test; CWAT: Controlled Word Association Test; VLL-IR/VLL-DR: Verbal List Learning-Immediate Recall/Verbal List Learning-Delayed Recall; WMS-r paired associates: Wechsler Memory Scale-revised.

a confirmé cette observation. Les patients traités au moyen d'halopéridol présentait une amélioration moindre du fonctionnement cognitif que les patients traités au moyen de doses élevées de quétiapine (600mg/jour). Des doses élevées de quétiapine induisaient surtout une amélioration plus importante du fonctionnement exécutif, de l'attention et de la mémoire verbale. Une étude à long terme, durant plus d'un an, a mis en évidence des résultats à la CVLT significativement meilleurs sous rispéridone que sous halopéridol (99).

Bien qu'il existe des différences entre les antipsychotiques atypiques au plan des domaines du fonctionnement cognitif qui sont influencés, chacun des antipsychotiques en question a une influence positive sur un ou plusieurs domaines du fonctionnement cognitif. Ces résultats contrastent fortement avec les observations faites à propos des neuroleptiques classiques.

Bien que les processus cognitifs étudiés soient pertinents pour la production linguistique, une influence positive sur ces processus n'implique pas que les troubles du langage soient eux aussi améliorés par l'administration d'antipsychotiques de la nouvelle génération. D'autres études sont nécessaires pour tirer des conclusions définitives.

Certains troubles du langage (p.ex. les références inadéquates) persistent même après traitement des symptômes aigus. On peut dès lors se demander dans quelle mesure il est réaliste d'espérer que tous les troubles du langage puissent être traités pharmacologiquement.

Bien que les troubles du langage soient fréquents dans la population schizophrène, peu de thérapies axées sur l'amélioration des aptitudes verbales pratiques des patients ont été développées. Massel et al (113) ont eu recours à une *attention-focusing task* (AFT) pour améliorer les aptitudes conversationnelles des patients schizophrènes présentant des troubles du langage. Cette technique permet d'exercer de manière répétitive une aptitude conversationnelle

spécifique (par exemple apprendre à poser des questions) jusqu'à ce que le patient la maîtrise parfaitement.

Les patients doivent réagir de manière correcte aux affirmations du thérapeute. Si les patients réussissent, ils reçoivent une récompense. Initialement, chaque réaction correcte est associée à une récompense; ensuite, les récompenses sont moins régulières. Si les patients ne réagissent pas spontanément de manière correcte, on a recours à des *prompts* de plus en plus spécifiques jusqu'à ce qu'ils donnent la bonne réponse. L'AFT a été comparée à un entraînement classique des aptitudes sociales; elle s'est révélée clairement plus efficace pour l'apprentissage des aptitudes conversationnelles. En outre, les résultats de l'AFT chez certains patients semblaient pouvoir être extrapolés à d'autres situations.

Lieberman et Evans (114) ont également développé, dans le cadre de la revalidation des patients psychiatriques, un module axé sur l'apprentissage d'aptitudes de communication élémentaires. A l'intérieur de ce module, on s'intéresse à l'attitude de communication verbale et non-verbale, à la manière d'entamer une conversation, d'entretenir une conversation amicale et de conclure un entretien de manière agréable ainsi qu'à la coordination de ces différentes aptitudes.

Conclusion

Les troubles du langage observés chez les patients schizophrènes sont très variés. Tant le vocabulaire que la syntaxe et l'usage pragmatique de la langue peuvent être perturbés. En outre, la fréquence des différents troubles du langage est très variable. Pour évaluer la sévérité et l'étendue des troubles du langage chez un patient schizophrène, il est dès lors nécessaire d'avoir avec lui un entretien prolongé, ouvert, et de ne pas se limiter à de simples questions fermées.

Les troubles du langage des patients schizophrènes seraient essentiellement attribuables à un trouble de la mémoire de travail. Chez les

patients schizophrènes, la capacité de la mémoire de travail est réduite. Les problèmes de langage spécifiques de ces patients reflètent la manière dont ils tentent de gérer cette capacité de traitement limitée: soit ils réduisent leur verbosité et la complexité syntaxique de façon à pouvoir développer un plan de discours et s'y tenir soit ils optent pour une langue variée et syntaxiquement complexe au détriment du développement d'un plan de discours.

La capacité limitée de la mémoire de travail est en outre à l'origine d'une perturbation des fonctions d'attention et du système exécutif central, ce qui génère des problèmes supplémentaires au niveau de la production linguistique. Outre la mémoire de travail, le système de mémoire sémantique serait également perturbé chez les patients schizophrènes. Un trouble de la mémoire sémantique serait à l'origine des ajouts associatifs souvent décrits comme étant caractéristiques du langage des schizophrènes. Le langage imagé n'est pas typique des patients schizophrènes: ils semblent plutôt s'en tenir à la signification littérale des mots.

La production linguistique est un processus complexe dans lequel plusieurs processus partiels, localisés dans des régions spécifiques du cerveau, interviennent. Chez les patients schizophrènes, la communication entre les différentes régions du cerveau impliquées semble être perturbée. Les troubles du langage ont dès lors un substrat neuro-anatomique complexe.

Certains troubles du langage persistent même après la disparition de la symptomatologie psychotique; ils suggèrent probablement une susceptibilité biologique.

Les antipsychotiques de la nouvelle génération ont, par rapport aux antipsychotiques classiques, une influence positive sur différentes fonctions cognitives pertinentes pour la production linguistique (mémoire de travail, mémoire sémantique, apprentissage verbal). Ils ouvrent dès lors de nouvelles perspectives pour le traitement des troubles du langage.

Références

1. Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. Madison Connecticut: International University Press; 1950.
2. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*. Huntington: Krieger; 1919.
3. Lanin-Kettering I, Harrow M. The thought behind the words: a view of schizophrenic speech and thinking disorders. *Schizophrenia Bulletin* 1985;11:1-15.
4. Holzman PS, Shenton ME, Solovay MR. Quality of thought disorder in differential diagnosis. *Schizophrenia Bulletin* 1985;12(3):360-71.
5. Chaika E. Thought disorder or speech disorder in schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin* 1982;8(4):587-91.
6. Chapman J. The early symptoms of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1966;112:225-51.
7. Harvey PD, Lenzenweger MF, Keefe R, Pogge DL, Serper MR, Mohs RC. Empirical evaluation of the factorial structure of clinical symptoms in schizophrenia: formal thought disorder. *Psychiatry Research* 1992;44:141-51.
8. Barch D, Berenbaum H. The relationship between information processing and language production. *Journal of Abnormal Psychology* 1994;103(2):241-50.
9. Barch D, Berenbaum H. Language production and thought disorder in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 1996;105(1):81-8.
10. Rochester SR, Martin JR. *Crazy talk: A study of the discourse of schizophrenic speakers*. New York: Plenum; 1979.
11. Fraser WI, King KM, Thomas P, Kendell RE. The diagnosis of schizophrenia by language analysis. *British Journal of Psychiatry* 1986;148:275-8.
12. Peralta V, Cuesta MJ, deLeon J. Formal thought disorder in schizophrenia: a factor analytic study. *Comprehensive Psychiatry* 1992;33:105-10.
13. Andreasen NC. Thought, Language and communication disorders I: Clinical assessment, definition of terms and evaluation of their reliability. *Archives of General Psychiatry* 1979;36:1315-21.
14. Harvey PD. Speech competence in manic and schizophrenic psychoses: The association between clinically rated thought disorder and cohesion and reference performance. *Journal of Abnormal Psychology* 1983;92(3):368-77.
15. Andreasen NC, Grove WM. Thought, language and communication in schizophrenia: Diagnosis and prognosis. *Schizophrenia Bulletin* 1986;12:348-59.
16. Andreasen NC. Thought, Language and communication disorders II: Diagnostic significance. *Archives of General Psychiatry* 1979;36:1325-30.
17. Baltaxe CAM, Simmons JQ. Speech and language disorder in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1995;21(4):677-92.
18. Chaika E, Lambe RA. Cohesion in schizophrenic narratives, revisited. *Journal of Communication Disorders* 1989;22:407-421.
19. Thomas P, Kearney G, Napier E, Ellis E, Leudar I, Johnston M. Speech and language in first onset psychosis differences between people with schizophrenia, mania, and controls. *British Journal of Psychiatry* 1996;168:337-43.
20. Morice R, McNicol D. Language changes in schizophrenia: a limited replication. *Schizophrenia Bulletin* 1986;12(2):239-51.
21. Morice RD, Ingram JCL. Language analysis in schizophrenia: Diagnostic implications. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1982;16:11-21.
22. Keefe RS, Mohs RC, Losonczy MF, et al. Characteristics of very poor outcome schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1987;144(7):889-95.
23. Maher BA. A tentative theory of schizophrenic utterance. In: BA Maher, WB Maher, editors. *Progress in experimental personality research* (Vol. XI). Hillsdale: Erlbaum; 1983.
24. Cohen JD, Servan-Schreiber D. Context, cortex and dopamine: a connectionist approach to behaviour and biology in schizophrenia. *Psychological Review* 1992;99:45-77.
25. Kwapil TR, Hegley DC, Chapman LJ, Chapman JP. Facilitation of word recognition by semantic priming in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 1990;99(3):215-21.
26. Moritz S, Andresen B, Domin F, et al. Increased automatic spreading activation in healthy subjects with elevated scores in a scale assessing schizophrenic language disturbances. *Psychological Medicine* 1999;29:161-70.
27. Spitzer M, Weisker M, Winter M, Maier S, Hermle L, Maher BA. Semantic and phonological priming in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 1994;103(3):485-94.
28. Spitzer M, Braun U, Maier S, Hermle L, Maher BA. Indirect semantic priming in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 1993;11:71-80.
29. Spitzer M. A cognitive neuroscience view of schizophrenic thought disorder. *Schizophrenia Bulletin* 1997;23:29-50.
30. Kolb B, Whishaw IQ. Performance of schizophrenic patients on tests sensitive to left or right frontal, temporal or parietal function in neurological patients. *Journal of Nervous En Mental Disease* 1983;171:435-43.
31. Gruzelier J, Seymour K, Wilson L, Jolley A, Hirsch S. Impairment on neuropsychological tests of temporo-hippocampal and frontohippocampal function and word fluency in remitting schizophrenia and affective disorders. *Archives of General Psychiatry* 1988;45:623-9.
32. Allen HA, Liddle PF, Frith CD. Negative features, retrieval processes and verbal fluency in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1993;163:769-75.
33. Crawford J, Moore J, Cameron I. Verbal fluency: a NART-based equation for the estimation of premorbid performance. *British Journal of Clinical Psychology* 1992;31:327-9.
34. Janssen F, Peuskens J, D'haenens M, De Hert M, Hulselmans J, Meire I. Geheugenstoornissen bij schizofrene patiënten. *Neuron* 2001;6(8):Supplement.
35. Aloia MS, Gourovitch ML, Missar D, Pickar D, Weinberger DR, Goldberg TE. Cognitive substrates of thought disorder, II: Specifying a candidate cognitive mechanism. *American Journal of Psychiatry* 1998;155:1677-84.
36. Feinstein A, Nowlin B, Weinberger DR, Goldberg TE. Types and characteristics of remote memory impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1998.
37. Joyce EM, Collinson L, Crichton P. Verbal fluency in schizophrenia: relationship with executive function, semantic memory and clinical alolia. *Psychological Medicine* 1996;26:39-49.
38. Mckenna PJ, Mortimer AM, Hodges JR. Semantic memory in schizophrenia. In: J Cutting, A David, editors. *The neuropsychology of schizophrenia*. Hove: Lawrence Erlbaum Associates; 1994. p. 163-178.
39. Shallice T. *From neuropsychology to mental structure*. Cambridge: Cambridge University Press; 1988.
40. Aschaffenburg G. Experimentelle Studien über Assoziationen II (Experimentelle Untersuchungen an Assoziationen II). In: E Kraepelin, editor. *Psychologische Arbeiten* II. Leipzig: Engelmann; 1899. p. 1-83.
41. Jung CG, Riklin F. The associations of normal subjects. In: H Read, M. Fordham, G Adler, W McGuire, editors. *The collected works of C Jung*. Princeton: Princeton University Press 1906-1981. p. 3-196.
42. Goldstein K. The significance of special mental tests for diagnosis and prognosis in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1939;96:575-88.
43. Milgram NA. Preference for abstract versus concrete word meanings in schizophrenic and brain-damaged patients. *Journal of Clinical Psychology* 1959;15:207-12.
44. Benjamin TB, Watt TF. Psychopathology and semantic interpretation of ambiguous words. *Journal of Abnormal Psychology* 1969;83:23-31.
45. Neuringer C, Goldstein G, Fiske JP. Schizophrenic adherence to strong meaning associations. *Perceptual and Motor Skills* 1969;29:394.
46. Blaney PH. Two studies on the language behaviour of schizophrenics. *Journal of Abnormal Psychology* 1974;83:23-31.
47. Miller B. Semantic misinterpretation of ambiguous communication in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1974;30:435-40.
48. Cutting J, Murphy D. Preference for denotative as opposed to connotative meanings in schizophrenics. *Brain and Language* 1990;39:459-68.
49. Oltmanns TF, Neale JM. Schizophrenic performance when distractors are present: attentional deficit or differential task difficulty. *Journal of Abnormal Psychology* 1975;84:205-9.
50. Braff DL. Sensory input deficits and negative symptoms in schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry* 1989;146:1006-11.
51. Neuchterlein KH, Dawson ME. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin* 1984;10:160-203.
52. Just MA, Carpenter PA. A capacity theory of comprehension: Individual differences in working memory. *Psychological Review* 1992;99:122-49.
53. King K, Just MA. Individual differences in syntactic processing: The role of working memory. *Journal of Memory and Language* 1991;30:580-602.
54. Levelt WJM. *Speaking: from intention to articulation*. Cambridge, MA: MIT Press; 1989.
55. Barch D, Berenbaum H. The effect of language production manipulations on negative thought disorder and discourse coherence disturbances in schizophrenia. *Psychiatry Research* 1997;71:115-27.
56. Daneman M. Working memory as a predictor of verbal fluency. *Journal of Psycholinguistic Research* 1991;20:445-64.
57. Pratt MW, Boyes C, Robins S, Manchester J. Telling tales: Aging, working memory, and the narrative cohesion of story retellings. *Developmental Psychology* 1989;4:628-35.
58. Oltmanns TF, Murphy R, Berenbaum H, Dunlop SR. Rating verbal communication impairment in schizophrenia and affective disorders. *Schizophrenia Bulletin* 1985;11:292-9.
59. Harvey PD, Serper MR. Linguistic and cognitive failures in schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1990;178(8):487-93.
60. Hotchkiss A, Harvey PD. Effect of distraction on communication failures in schizophrenia patients. *American Journal of Psychiatry* 1990;147:513-5.
61. Moskowitz J, Davidson M, Harvey PD. Effect of concurrent distraction on communication failures in schizophrenic patients: II. Medication effects. *Schizophrenia Research* 1991;5:153-9.
62. Docherty NM, Gordinier SW. Immediate memory, attention and communication disturbances in schizophrenia patients and their relatives. *Psychological Medicine* 1999;29:198-97.
63. Docherty NM, DeRosa M, Andreasen NC. Communication disturbances in schizophrenia and mania. *Archives of General Psychiatry* 1996;53:358-64.
64. Velligan DI, Mahurin RK, Eckert SL, Hazleton BC, Miller A. Relationship between specific types of communication deviance and attentional performance in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 1997;70:9-20.
65. Docherty N. Communication deviance, attention, and schizotypy in parents of schizophrenic patients. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1993;181:750-6.
66. De Hert M, Wampers M. Auditieve hallucinaties bij schizofrene patiënten: Etiologie en behandeling. *Neuron* 2002;7(4), supplement.
67. Harvey PD. Reality monitoring in mania and schizophrenia: the association between thought disorder and performance. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1985;173:67-73.
68. Emmorey KD. The neurological substrates for prosodic aspects of speech. *Brain and Language* 1987;30:305-20.
69. Murphy D, Cutting J. Prosodic comprehension and expression in schizophrenia. *Journal of Neurology* 1990;53:727-30.
70. Archer J, Hay DC, Young AW. Face processing in psychiatric conditions. *British Journal of Clinical Psychology* 1992;31:45-61.
71. Kerr SL, Neale JM. Emotion perception in schizophrenia: specific deficit or further evidence of generalized poor performance. *Journal of Abnormal Psychology* 1993;102:312-8.
72. Muzekari LH, Knudsen H, Evans T. Effects of context on perception of emotions among psychiatric patients. *Perception and Motor Skills* 1986;62:79-84.

73. Baars BJ, Motley MT. Spoonerisms: Experimental elicitation of human speech errors. *Journal of Supplement Abstract Service* 1974;4.
74. Motley MT, Baars BJ. Laboratory induction of verbal slips: A new method for psycholinguistic research. *Communication Quarterly* 1976;24:28-34.
75. Docherty NM, Gottesman I. A twin study of communication disturbances in schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 2000;7:395-401.
76. Crow TJ. Origins of psychosis and the evolution of human language and communication. In: S Langer, J Mendlewicz, G Racagni, editors. *International academy for biomedical and drug research* 1993;4:39-61.
77. DeLisi LE, Sakuma M, Kushner M, Finer DL, Hoff AL, Crow TJ. Anomalous cerebral asymmetry and language processing in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1997;23(2):255-71.
78. Sommer IEC, Aleman A, Seltén J-P, Ramsey NF, Bouma A, Kahn RS. Lateralisatie bij schizofrenie: een meta-analyse. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2002;44:107-18.
79. Brownell HH, Potter HH, Michelow D, Gardner H. Sensitivity to lexical denotation and connotation in brain-damaged patients: A double dissociation? *Brain and Language* 1984;22:253-65.
80. Cutting J. The psychology of schizophrenia. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1985.
81. Kircher TT, Bulimore ET, Brammer MJ, et al. Differential activation of temporal cortex during sentence completion in schizophrenic patients with and without formal thought disorder. *Schizophrenia Research* 2001;50:27-40.
82. Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, et al. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. *The New England Journal of Medicine* 1992;327(9):604-12.
83. Frith CD, Friston KJ, Liddle PF, Frackowiak RSJ. A PET study of word finding. *Neuropsychologia* 1991;29(12):1137-48.
84. Yurgelun-Todd DA, Waternaux CM, Cohen BM, Gruber SA, English CD, Rebshaw PF. Functional magnetic resonance imaging of schizophrenic patients and comparison subjects during word production. *American Journal of Psychiatry* 1996;153(2):200-5.
85. Weinberger DR, Berman KF. Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. *Philos Trans R Soc Lond. B. Biol Sci* 1996;351(1346):1495-503.
86. Curtis VA, Bullmore ET, Brammer MJ, et al. Attenuated frontal activation during a verbal fluency task in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1998;155(8):1056-63.
87. Curtis VA, Bullmore ET, Morris RG, et al. Attenuated frontal activation in schizophrenia may be task dependent. *Schizophrenia Research* 1999;37:35-44.
88. Vita A, Dieci M, Giobbio GM. Language and thought disorder in schizophrenia: brain morphological correlates. *Schizophrenia Research* 1996;15:243-51.
89. Kutas M, Hillyard SA. Reading senseless sentences: Brain potentials reflect semantic incongruity. *Science* 1980;207:203-5.
90. Kutas M, Hillyard SA. An electrophysiological probe of incidental semantic associations. *Journal of Cognitive Science* 1989;1:38-49.
91. Niznikiewicz MA, O'Donnell BF, Nestor PG, et al. ERP assessment of visual and auditory language processing in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 1997;106(1):85-94.
92. Adams J, Faux SF, Nestor PG, Shenton M, Marcy B, Smith S, McCarley RW. ERP abnormalities during semantic processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1993;10:247-57.
93. King DJ. The effect of neuroleptics on cognitive and psychomotor function. *British Journal of Psychiatry* 1990;157:799-811.
94. Bilder RM, Turkel E, Lipschutz-Broch L, Lieberman JA. Antipsychotic medication effects on neuropsychological functions. *Psychopharmacological Bulletin* 1992;28:353-66.
95. Mortimer AM. Cognitive function in schizophrenia - Do neuroleptics make a difference? *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour* 1997;56:789-95.
96. King K, Fraser WI, Thomas P, Kendell RE. Re-examination of the language of psychotic subjects. *British Journal of Psychiatry* 1990;156:211-5.
97. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1999;25(2):233-55.
98. Stipp E, Lussier I. The effect of Risperidone on cognition in patients with schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry* 1996;41(Suppl. 2):S35-S40.
99. Harvey PD. Long-term cognitive effects of risperidone in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Poster presented at the 22nd CINP congress, July, 9-13, 2000, Brussels, Belgium.
100. Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Freidman L, Ubogy D, Meltzer HY. Improvement in cognitive function and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biological Psychiatry* 1993;34:702-12.
101. Lee MA, Thompson P, Meltzer HY. Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 1994;55(Suppl. B):8-14.
102. Grace J, Bellus SP, Raulin ML, et al. Long-term impact of clozapine and psychosocial treatment of psychiatric symptoms and cognitive functioning. *Psychiatric Services* 1996;4:41-5.
103. Galletly CA, Clark CR, McFarlane AC, Weber DL. Relationships between changes in symptoms ratings, neuropsychological test performance and quality of life in schizophrenic patients with clozapine. *Psychiatry Research* 1997;72:161-6.
104. Goldberg TE, Greenberg RD, Griffin SJ, et al. The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1993;162:43-8.
105. Daniel DG, Goldberg TE, Weinberger DR, et al. Different side effect profiles of risperidone and clozapin in 20 outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A pilot study. *American Journal of Psychiatry* 1996;153:417-9.
106. Hoff AL, Faustman WO, Wieneke M, et al. The effects of clozapine on symptom reduction, neurocognitive function and clinical management in treatment-refractory state hospital schizophrenic inpatients. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:361-9.
107. Buchanan RW, Holstein C, Breier A. The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biological Psychiatry* 1994;36:717-25.
108. McGurk SR, Green MG, Wirshing WC, Ames D, Marshall BD, Marder SM. The effects of Risperidone vs. Haloperidol on spatial working memory in treatment-resistant schizophrenia. Paper Presented at the 51th Annual Meeting of the Society of Biological Psychiatry; 1996.
109. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry* 1996;153:321-30.
110. Rossi A, Mancini F, Stratta P, et al. Risperidone, negative symptoms, and cognitive deficit in schizophrenia: An open study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1997;95:40-3.
111. Meltzer HY, Lee M, McGurk SR. Effects of risperidone on cognitive function in schizophrenic patients. In Preparation.
112. Kern RS, Green MF, Marshall BD, et al. Risperidone vs. haloperidol on secondary memory: Can newer antipsychotic medication aid learning? *Schizophrenia Bulletin* 1999;25(2):223-32.
113. Massel HK, Corrigan PW, Liberman RP, Milan MA. Conversation skills training of thought-disordered schizophrenic patients through attention focusing. *Schizophrenia Research* 1991;38:51-61.
114. Liberman RP, Evans C. Behavioural rehabilitation for chronic mental patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1985;5(Suppl. 3):S8-S14.
115. Alpert M, Clark A, Pouget ER. The syntactic role of pauses in the speech of schizophrenic patients with alogia. *Journal of Abnormal Psychology* 1994;103(4):750-7.
116. Berenbaum H, Barch D. The categorization of thought disorder. *Journal of Psycholinguistic Research* 1995;24(5):349-76.
117. Chaika E. A unified explanation for the diverse structural deviations reported for adult schizophrenics with disrupted speech. *Journal of Communication Disorders* 1982;15:167-89.
118. Chaika E, Lambe R. The locus of dysfunction in schizophrenic speech. *Schizophrenia Bulletin* 1985;11(1):8-16.
119. Chen YLR, Chen YHE, Lieh MF. Semantic verbal fluency deficit as a familial trait marker in schizophrenia. *Psychiatry Research* 2000;95:133-48.
120. Cohen BD. Referent communication disturbances in schizophrenia. In: S Schwartz, editor. *Language and cognition in schizophrenia*; 1978. p. 1-34.
121. Crow TJ. Is schizophrenia the price that homo sapiens pays for language? *Schizophrenia Research* 1997;28:127-41.
122. Crow TJ, Ball J, Bloom S, et al. Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. *Archives of General Psychiatry* 1989;46:1145-50.
123. Docherty NM, Hawkins KA, Hoffman RE, Quinlan DM, Rakfeldt J, Sledge WH. Working memory, attention, and communication disturbances in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 1996;105(2):212-9.
124. Docherty NM, Schnur M, Harvey PD. Reference performance and positive and negative thought disorder: A follow-up study of manics and schizophrenics. *Journal of Abnormal Psychology* 1988;97(4):437-42.
125. Goldberg TE, Aloia MS, Gourovitch ML, Missar D, Pickar D, Weinberger DR. Cognitive substrates of thought disorder. I: The semantic system. *American Journal of Psychiatry* 1998;2:1671-6.
126. Harvey PD, Brault J. Speech performance in mania and schizophrenia: The association of positive and negative thought disorders and reference failures. *Journal of Communication Disorders* 1986;19:161-73.
127. Johnson MD, Raye CL. Reality monitoring. *Psychological Review* 1981;88:67-85.
128. McCarley RW, Faux SF, Shenton M, et al. CT abnormalities in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1989;46:698-708.
129. Morice R. Cognitive inflexibility and pre-frontal dysfunction in schizophrenia and mania. *British Journal of Psychiatry* 1990;157:50-4.
130. Nestor PG, Akdag SJ, O'Donnell BF, et al. Word recall in schizophrenia: a connectionist model. *American Journal of Psychiatry* 1998;155(12):1685-90.
131. Noël-Jorand MC, Reinert M, Giudicelli S, Dassa D. A new approach to discourse analysis in psychiatry, applied to a schizophrenic patient's speech. *Schizophrenia Research* 1997;25:183-98.
132. Rosenberg SD, Tucker GJ. Verbal behaviour and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1979;36:1331-7.
133. Serper MR. Visual controlled processing resources and formal thought disorder in schizophrenia and mania. *Schizophrenia Research* 1993;9:59-66.
134. Thomas P, Fraser W. Linguistics, human communication and psychiatry. *British Journal of Psychiatry* 1994;165:585-92.
135. Thomas P, King KFWI, Kendell RE. Linguistic performance in schizophrenia: a comparison of acute and chronic patients. *British Journal of Psychiatry* 1990;156:204-10.
136. Thomas P, Leudar I, Newby D, Johnston M. Syntactic processing and written language output in first onset psychosis. *Journal of Communication Disorders* 1993;26:209-30.

The work of the Belgian Discussion Board on Activation of Antipsychotic Treatment is supported by an unrestricted educational grant from Janssen-Cilag & Organon.