

UNIVERSITE DE LA MEDITERRANE
FACULTE DE MEDECINE DE MARSEILLE
ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

ASPECTS COGNITIFS ET EMOTIONNELS DE L'INTERFERENCE AUX TESTS DE STROOP DANS LES TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES ET BIPOLAIRES

Thèse de Doctorat, Spécialité Neurosciences

Présentée et soutenue publiquement le 22 Juin 2010

Par Mlle Nathalie BESNIER

Née le 11/08/1978 à BAYONNE

Directeur de Thèse : Pr Olivier BLIN

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur Chantal HENRY (Rapporteur)

Monsieur le Professeur Dominique PRINGUEY (Rapporteur)

Monsieur le Professeur Jean-Michel AZORIN (Assesseur)

Monsieur le Professeur Frank BELLIVIER (Assesseur)

Monsieur le Professeur Milou-Daniel DRICI (Assesseur)

Résumé

Objectifs : L'interférence résulte du coût attentionnel provoqué par l'activation simultanée de deux processus cognitifs. Ce phénomène est mesuré par le test de Stroop Couleur qui met en jeu une situation de conflit entre deux dimensions en compétition d'un même stimulus. Les aspects émotionnels de l'interférence sont explorés par le test de Stroop Emotionnel qui évalue le coût attentionnel généré par le traitement de stimuli de valence émotionnelle forte en référence à des stimuli neutres. Une augmentation de l'interférence aux tests de Stroop pourrait être une des caractéristiques des troubles schizophréniques et bipolaires où s'observent un déficit d'inhibition et une dérégulation des émotions, anomalies qui sont particulièrement prononcées au cours des phases aiguës. L'exploration comparative de l'interférence permettrait de mieux différencier ou bien de rapprocher ces pathologies dont la distinction nosographique est discutée. Les objectifs de notre travail étaient : (i) comparer l'interférence dans ses aspects cognitifs et émotionnels dans les troubles schizophréniques et bipolaires, (ii) rechercher les corrélats cliniques de l'interférence aux tests de Stroop et (iii) identifier si l'interférence constitue un facteur de vulnérabilité aux troubles en la mesurant chez des apparentés de premier degré.

Méthode : Les performances de patients souffrant de schizophrénie paranoïde (N=30) en phase productive et de manie bipolaire (N=30) ont été comparées à l'aide d'un test de Stroop Couleur et d'un test de Stroop Emotionnel. Les patients souffrant de trouble schizo-affectif étaient exclus. Des apparentés de premier degré non atteints de patients schizophrènes (N=30) et bipolaires (N=30) ont ensuite été comparés à chacun des tests. Des groupes de sujets témoins dépourvus de maladie psychiatrique ont été constitués. Une version carte du test de Stroop Emotionnel en langue française adaptée aux troubles schizophréniques et bipolaires a été spécifiquement élaborée pour inclure des mots paranoïdes (i.e. faisant référence aux idées de persécution), dépressifs, maniaques et neutres, appariés pour la longueur, la familiarité et la fréquence lexicale.

Résultats : En phase aiguë, l'interférence cognitive et émotionnelle des patients schizophrènes et maniaques était supérieure à celle des témoins dans toutes les conditions. Au Stroop Couleur, l'effet d'interférence était comparable entre les patients schizophrènes et maniaques et n'était pas corrélé à l'intensité de la symptomatologie. Au Stroop Emotionnel, l'effet d'interférence dans les groupes cliniques était d'autant plus important que la valence émotionnelle faisait référence à la psychopathologie du trouble : les résultats ont montré un biais envers les mots paranoïdes chez les patients schizophrènes et un biais envers les mots maniaques comme dépressifs chez les maniaques. Si, dans le groupe de patients schizophrènes, l'amplitude de l'interférence paranoïde était corrélée à

l'intensité des symptômes positifs, aucune corrélation n'a été observée entre les biais émotionnels et la symptomatologie dans le groupe des patients maniaques. Les performances des apparentés de premier degré des patients schizophrènes étaient inférieures à celles des témoins au Stroop Couleur, tandis que les apparentés de premier degré des patients maniaques montraient un biais envers les stimuli dépressifs.

Conclusion : L'augmentation de l'interférence au test de Stroop Couleur pourrait être un marqueur de vulnérabilité commun aux troubles schizophréniques et bipolaires dont l'expression varie quantitativement avec l'expression phénotypique et la phase de la maladie. Cette anomalie pourrait se manifester de manière plus prononcée dans les troubles schizophréniques que bipolaires. Aucun corrélat clinique spécifique n'a été identifié. L'exploration des substrats cérébraux de l'effet d'interférence a permis d'identifier dans les deux pathologies un dysfonctionnement du cortex cingulaire antérieur (CCA), structure centrale dans la régulation de l'attention. En outre, une implication plus spécifique du cortex préfrontal ventral a été montrée dans le trouble bipolaire, témoignant des troubles de la régulation motivationnelle et affective présents dans cette pathologie. Au test de Stroop Emotionnel, les patients souffrant de schizophrénie et de trouble bipolaire présentent un biais envers les informations relatives à la psychopathologie spécifique de leur trouble. Dans la schizophrénie, le biais envers les informations relatives aux thèmes paranoïdes pourrait être impliqué dans le maintien ou le développement des symptômes productifs ; ce phénomène serait principalement déterminé par des facteurs d'état. Dans le trouble bipolaire, l'interférence émotionnelle pourrait traduire l'impact de l'hyperréactivité émotionnelle sur les processus d'inhibition cognitive ; de nombreux arguments suggèrent que l'interférence émotionnelle constitue un marqueur de vulnérabilité à cette pathologie.

Cognitive and Emotional Interference in Schizophrenic and Bipolar disorders: a comparative approach using the Colour-Word and Emotional Stroop Tests

Objectives: Interference results from the attentional cost caused by the simultaneous activation of two cognitive processes. This phenomenon is measured by the Stroop Colour-Word Test that involves a situation of conflict between two dimensions in competition within the same stimulus. The emotional aspects of interference are explored by the Emotional Stroop Test, which assesses the attentional cost stemming from the processing of emotionally-valenced stimuli in reference to neutral ones. Increased Stroop interference could characterize both schizophrenic and bipolar disorders that share inhibitory deficit and emotional dysregulation, especially during acute phases. The comparative measure of interference would help to better understand the differences between these disorders whose nosographic distinction is discussed. Our objectives were: (i) to compare cognitive and emotional interference between schizophrenic and bipolar disorders, (ii) to seek the clinical correlates of interference and (iii) to identify whether interference is a marker of vulnerability to both disorders by measuring it among unaffected first degree relatives.

Methods: Patients suffering from paranoid schizophrenia, acute phase (N=30) and bipolar disorder, manic phase (N=30) were compared while performing a Stroop Colour-Word Test and an Emotional Stroop Test. Patients with schizo-affective disorder were excluded. Unaffected first-degree relatives of schizophrenic (N = 30) and bipolar patients (N = 30) were then compared to each of these tests. Healthy subjects served as controls in both experiment. A French version of the Emotional Stroop Test adapted to schizophrenic and bipolar disorders was previously constructed; it included paranoid (i.e. referring to persecutory delusions), depressive, manic and neutral words matched for length, familiarity and lexical frequency.

Results: Schizophrenic and manic patients showed greater cognitive and emotional interference than controls in each condition. There were no significant differences between schizophrenic and manic patients at the Stroop Colour-Word Test and their performances were not correlated with symptoms. At the Emotional Stroop Test, the interference effect in the clinical groups was greater when the emotional valence of the stimuli was related to the specific psychopathology: schizophrenic patients showed a bias towards paranoid words while manic patients showed a bias towards both depressive and manic words. In the schizophrenic group, paranoid interference was correlated with positive symptoms whereas no correlation was found between emotional bias and symptomatology in the

manic group. First-degree relatives of schizophrenic patients performed poorly than controls on the Stroop Colour-Word Test while first-degree relatives of bipolar patients showed an emotional bias towards depressive stimuli.

Conclusions: Our results suggest that increased Stroop Colour-Word interference is an endophenotype common to schizophrenic and bipolar disorders whose expression quantitatively varies with the phenotypic expression and the clinical phase. No clinical correlate to the interference effect has been identified yet in none of these disorders. However, this abnormality might be more pronounced and associated with schizophrenic disorders. Neuroimaging studies identified cerebral correlates of abnormal interference that were common to schizophrenic and bipolar disorders like the Anterior Cingulate Cortex. A more specific involvement of the ventral prefrontal cortex has been shown in bipolar disorder; this abnormality might be related to the motivational and emotional dysregulation. In schizophrenia, a bias towards paranoid stimuli could be a mechanism involved in the maintenance or the development of the productive symptoms; this phenomenon might be primarily determined by state factors. In bipolar disorder, we suggest that emotional interference represents the impact of emotional hyperreactivity on cognitive inhibition and a marker of vulnerability.

Mots-clés : Cognition ; Emotion ; Endophénotype ; Interférence ; Schizophrénie ; Stroop Couleur ; Stroop Emotionnel ; Trouble Bipolaire ; Vulnérabilité.

Key-words : Cognition ; Emotion ; Endophenotype ; Interference ; Schizophrenia ; Stroop Colour-Word Test ; Emotional Stroop Tests ; Bipolar Disorder ; Vulnerability.

Laboratoire: Institut des Neurosciences Cognitives de la Méditerranée (INCM), UMR 6193, CNRS, 21 cours Joseph Aiguier, 13402 Marseille Cedex 09 - Equipe Pharmacologie et Pathologie des Emotions, de la Prise de Risque et de la Récompense

INTRODUCTION GENERALE	10
I. CADRE CONCEPTUEL	13
I.A LE PHENOMENE D'INTERFERENCE	13
I.A.1 Les fonctions cognitives	13
I.A.1.a Concept de cognition : historique et terminologie	13
I.A.1.b Les différentes fonctions cognitives	14
I.A.1.c L'attention	17
I.A.1.d L'inhibition	18
I.A.2 L'interférence	19
I.A.2.a Définition.....	19
I.A.2.b Outils d'évaluation	19
I.A.2.c Bases neurales de l'interférence	24
I.B INFLUENCE DE LA VALEUR EMOTIONNELLE DES STIMULI SUR L'INTERFERENCE : L'INTERFERENCE EMOTIONNELLE	27
1.B.1 Les processus émotionnels.....	27
I.B.1.a Petite histoire des émotions.....	27
I.B.1.b Définitions de l'expérience émotionnelle	28
I.B.1.c Neuropsychologie des émotions.....	30
I.B.1.d Interactions émotions - cognitions.....	33
I.B.2 Aspects émotionnels de l'interférence.....	36
I.B.2.a Interférence émotionnelle.....	36
I.B.2.b Test de Stroop Emotionnel.....	36
I.B.2.c Bases neurales de l'interférence émotionnelle	38
I.C TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES ET BIPOLAIRES	40
I.C.1 Schizophrénie.....	40
I.C.1.a Aspects cliniques.....	40
I.C.1.b Les troubles cognitifs dans la schizophrénie	42
I.C.1.c Troubles émotionnels dans la schizophrénie paranoïde : des anomalies encore mal connues	45

I.C.2	Trouble bipolaire.....	49
I.C.2.a	Aspects cliniques.....	49
I.C.2.b	Récente caractérisation des déficits cognitifs dans le trouble bipolaire.....	51
I.C.2.c	Troubles des émotions : au cœur de la clinique et de la physiopathologie du trouble bipolaire.....	54
I.D	INTERFERENCE DANS LES TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES ET BIPOLAIRES.....	58
I.D.1	Mesure de l'interférence avec le Test de Stroop Couleur.....	58
I.D.1.a	Interférence au test de Stroop dans la schizophrénie.....	58
I.D.1.b	Interférence au test de Stroop dans le trouble bipolaire.....	60
I.D.2	Mesure de l'interférence émotionnelle avec le test de Stroop Emotionnel.....	61
I.D.2.a	Schizophrénie paranoïde.....	61
I.D.2.b	Trouble bipolaire.....	62
I.E	SYNTHESE DE LA PREMIERE PARTIE.....	64
II.	ELABORATION D'UN TEST DE STROOP EMOTIONNEL ADAPTE AUX TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES ET BIPOLAIRES.....	67
	Synthèse.....	67
III.	INTERFERENCE COGNITIVE ET EMOTIONNELLE DANS LA SCHIZOPHRENIE PARANOIDE ET LE TROUBLE BIPOLAIRE : APPROCHE COMPARATIVE.....	70
III.A	TEST DE STROOP COULEUR DANS LA SCHIZOPHRENIE PARANOIDE EN PHASE PRODUCTIVE ET LA MANIE BIPOLAIRE.....	70
III.A.1	Introduction.....	70
III.A.2	Méthode.....	72
III.A.3	Résultats.....	74
III.A.3.a	Caractéristiques de la population.....	74
III.A.3.b	Test de Stroop Couleur.....	76
III.A.4	Discussion.....	78
III.B	TEST DE STROOP EMOTIONNEL DANS LA SCHIZOPHRENIE PARANOIDE EN PHASE PRODUCTIVE ET LA MANIE BIPOLAIRE.....	80
	Synthèse.....	81
III.C	INTERFERENCE DANS LA SCHIZOPHRENIE ET LE TROUBLE BIPOLAIRE EN PHASE DE STABILITE CLINIQUE.....	83
III.D	SYNTHESE DE LA TROISIEME PARTIE.....	85

IV. INTERFERENCE COGNITIVE ET EMOTIONNELLE : MARQUEURS DE VULNERABILITE DIFFERENTIELS DES TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES ET BIPOLAIRES	88
IV.A VULNERABILITE AUX TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES ET BIPOLAIRES : LA PLACE DE L'APPROCHE ENDOPHENOTYPIQUE	89
IV.A.1 Les études familiales	89
IV.A.2 La génétique moléculaire	90
IV.A.3 D'autres lectures de la vulnérabilité génétique : les endophénotypes	92
IV.A.3.a Définition.....	92
IV.A.3.b Endophénotypes cognitifs dans la schizophrénie.....	92
IV.A.3.C Endophénotypes cognitifs dans le trouble bipolaire	93
IV.A.3.d L'interférence est-elle un endophénotype potentiel dans la schizophrénie et le trouble bipolaire ?	96
IV.B MESURE DE L'INTERFERENCE AUX TESTS DE STROOP COULEUR ET EMOTIONNEL CHEZ LES APPARENTES NON ATTEINTS DE PATIENTS SOUFFRANT DE SCHIZOPHRENIE PARANOÏDE ET DE TROUBLE BIPOLAIRE : DIFFERENTS MARQUEURS DE VULNERABILITE ?.....	98
Synthèse	98
DISCUSSION GENERALE	101
Que mesure-t-on avec les tests de Stroop ?	101
Aspects cognitifs de l'interférence dans les troubles schizophréniques et bipolaires.....	102
Aspects émotionnels de l'interférence dans les troubles schizophréniques et bipolaires	105
Limites et perspectives.....	107
Références.....	109
Annexe I.....	124
Annexe II : Tests de Stroop Couleur et Emotionnel	136
Annexe III.....	142
Annexe IV.....	172

INTRODUCTION GENERALE

L'approche clinique a bien longtemps constitué le seul outil à la disposition du praticien pour appréhender les maladies mentales. Cette démarche reste aujourd'hui prépondérante dans la pratique psychiatrique, bien plus, sans doute, que dans les autres spécialités médicales. Pour autant, les principes de *evidence-based medicine* et les progrès technologiques ont progressivement permis d'imposer les neurosciences comme un outil indispensable à la compréhension et la prise en charge des maladies mentales.

L'étude des processus cognitifs et émotionnels est, à ce titre, un domaine des neurosciences particulièrement pertinent. Leur intérêt réside avant tout dans leur position d'interface entre le comportement et les systèmes neuroanatomiques et fonctionnels sous-jacents. En aval, la pathologie des émotions est au cœur de la clinique des maladies psychiatriques, tandis que de nombreux symptômes traduisent l'existence de troubles cognitifs. En amont, les activités cognitives et l'expérience émotionnelle sont sous-tendues par la mise en jeu de circuits anatomiques et de systèmes neurophysiologiques complexes, en perpétuelle interaction avec l'environnement auquel ces processus garantissent l'adaptation de l'individu.

La place de l'étude des cognitions et des émotions en psychiatrie est croissante ; en témoigne, par exemple, la multiplication des références sur le site *PubMed* de la *National Library of Medicine* (US) : le nombre de publications parues entre 2000 et 2010 concernant les troubles cognitifs dans la schizophrénie par rapport à la production de la décennie précédente a augmenté de 262%, tandis que l'ensemble des publications concernant la schizophrénie a augmenté de 75%. Les implications sont multiples : compréhension physiopathologique, notamment grâce à la modélisation des symptômes et syndromes psychiatriques (Neale 1988; Frith 1995; Hemsley 2005) ; aide au diagnostic, le profil cognitif pouvant, par exemple, constituer un argument pour le diagnostic du trouble déficit d'attention avec hyperactivité chez l'adulte, surtout lorsque celui-ci est comorbide (Hervey et al. 2004) ; intérêt pronostique : les anomalies cognitives sont corrélées à l'évolution fonctionnelle des sujets (Martinez-Aran et al. 2007) ; ou encore, développement de méthodes thérapeutiques telles que les techniques de remédiation cognitive (Cavallaro et al. 2009) ou les thérapies centrées sur les émotions (Greenberg and Pascual-Leone 2006).

Les troubles cognitifs et émotionnels constituent des phénomènes facilement observables, mesurables sans faire appel à des technologies complexes ou invasives. Néanmoins, les propriétés des outils de mesure soulèvent des questions méthodologiques cruciales. Les tests utilisés doivent répondre à des exigences multiples et souvent contradictoires de spécificité, de sensibilité, de reproductibilité, de faisabilité.

Concernant près de 3% de la population, les troubles schizophréniques et bipolaires sont des pathologies fréquentes, sévères, perturbant de manière significative le niveau de fonctionnement et la qualité de vie. Clairement distingués dans les classifications successives des maladies mentales, ces troubles partagent des dimensions psychopathologiques et cliniques qui remettent aujourd'hui en question leurs frontières nosographiques. Parmi ces dimensions, l'inhibition, fonction essentielle à la régulation de la pensée et du comportement, y est particulièrement perturbée et ce déficit se traduit cliniquement par des comportements impulsifs aux conséquences potentiellement dommageables. Les mécanismes sous-tendant cette perturbation restent mal connus. Par ailleurs, le traitement d'informations de nature émotionnelle pourrait influencer la mise en jeu des processus d'inhibition, et ce d'autant plus que les patients souffrant de troubles schizophréniques et bipolaires présentent des anomalies au niveau de l'expression et de la régulation des émotions.

Dans ce travail, nous sommes intéressés à l'expression différentielle dans les troubles schizophréniques et bipolaires du phénomène d'interférence qui est une manifestation des processus d'inhibition dans leur dimension cognitive. L'interférence est mesurée grâce au test de Stroop Couleur ; de maniement simple et rapide, ce test a largement démontré son intérêt dans l'évaluation de l'inhibition dans de nombreux groupes cliniques et de sujets sains (Stroop 1935; MacLeod 1991). La version émotionnelle de ce test, le test de Stroop Emotionnel, mesure quant à elle l'influence de la valence émotionnelle de l'information sur la mise en jeu des processus d'inhibition, questionnant les interactions entre cognitions et émotions (Williams et al. 1996). Le test de Stroop Emotionnel peut mettre en évidence des modifications de l'interférence en fonction de la valence émotionnelle des stimuli, ce que l'on désigne par le terme de biais. Les qualités de cet outil et l'existence d'une version émotionnelle sont des critères de choix pour l'utilisation du test de Stroop dans la mesure du phénomène d'interférence dans les troubles schizophréniques et bipolaires.

Dans une première partie, nous exposerons les données de la littérature nécessaires à la compréhension de notre problématique de recherche et sur lesquels est fondé le développement de notre travail. Nous aborderons en premier lieu le phénomène de l'interférence en le situant dans le contexte plus général de la cognition, ainsi que le test de Stroop qui en est un outil privilégié de

mesure. Nous présenterons par la suite les données concernant les aspects émotionnels de l'interférence et les principes du test de Stroop Emotionnel. La section suivante sera consacrée à la description des anomalies cognitives et émotionnelles dans les troubles schizophréniques et bipolaires. Enfin, nous clôturerons cette première partie par une revue des études ayant évalué l'interférence dans les troubles schizophréniques et bipolaires.

Dans les parties suivantes, nous présenterons les méthodes et les résultats des différentes étapes de notre travail de recherche, dont les objectifs étaient (i) comparer l'interférence dans ses aspects cognitifs et émotionnels dans les troubles schizophréniques et bipolaires, (ii) rechercher des corrélats cliniques de l'interférence aux tests de Stroop et (iii) identifier si l'interférence constitue un facteur de vulnérabilité aux troubles en la mesurant chez des apparentés de premier degré.

Compte tenu des difficultés méthodologiques liées à la conception et l'utilisation des tests cognitifs, il nous semblait préalablement indispensable d'élaborer un test de Stroop Emotionnel adapté aux troubles schizophréniques et bipolaires. Cette première partie de notre travail, présentée dans la deuxième partie de cette thèse, a donné lieu à une première publication (Besnier et al. 2008) dont le manuscrit figure en annexe I.

A l'aide de ce test, nous avons choisi d'évaluer en premier lieu l'interférence chez les patients souffrant de schizophrénie paranoïde en phase productive et de trouble bipolaire en phase maniaque, lorsque les difficultés d'inhibition et de régulation émotionnelle sont les plus importantes (troisième partie). Le manuscrit présentant les résultats obtenus au Stroop Emotionnel vient d'être accepté pour publication et figure en annexe III.

La stabilité des déficits observés dans ces populations aux tests de Stroop et Stroop Emotionnel au cours des différentes phases de la maladie nous a permis de nous questionner sur leur nature endophénotypique ; aussi avons-nous étendu notre recherche auprès d'apparentés de premier degré non atteints de patients souffrant de troubles schizophréniques et bipolaires. Ce travail, présenté dans la quatrième et dernière partie, a récemment été publié (Besnier et al. 2009) (annexe IV).

Nous effectuerons finalement la synthèse de nos résultats dans la discussion générale.

I. CADRE CONCEPTUEL

I.A LE PHENOMENE D'INTERFERENCE

I.A.1 Les fonctions cognitives

I.A.1.a Concept de cognition : historique et terminologie

Jusqu'au XX^{ème} siècle, l'étude de l'esprit est le domaine réservé des philosophes qui s'interrogent sur la nature de la connaissance et la manière dont nous arrivons à connaître les choses. A l'opposé, les recherches sur le cerveau sont menées par les médecins qui s'attachent à décrire les conséquences comportementales des lésions cérébrales.

Au début du XX^{ème} siècle, certains psychologues assurent qu'il est possible d'explorer l'esprit et de mesurer des processus complexes, tels que la mémoire. Leur objectif est la compréhension des mécanismes mentaux qui sous-tendent le comportement humain, sans se préoccuper du substrat cérébral. Née sous l'impulsion de John B. Watson et puisant ses racines dans l'associationisme d'Edward Thorndike, la psychologie behavioriste s'intéresse aux seuls comportements observables, qui sont modifiés au cours des apprentissages en fonction de la force d'association entre un stimulus et la réponse. Ainsi les émotions, les pensées et les conduites des individus relèveraient de conditionnements spécifiques. Le behaviorisme domine la psychologie jusque dans les années 50, lorsque des voix s'élèvent pour dénoncer ses limites, notamment pour l'appréhension de phénomènes complexes tels que le langage ; c'est alors que la psychologie cognitive prend le relais comme courant dominant de la psychologie expérimentale.

Inspirée de la théorie de l'information, la psychologie cognitive cherche à modéliser les processus mentaux et identifie un ensemble de fonctions cognitives. Du latin *cogno* : je connais, la cognition

désigne une activité complexe multiple incluant autant l'ensemble des connaissances (langage, mathématique, musique, *etc.*) que les processus qui permettent leur apprentissage et leur manipulation (association, rétroaction, traitement de l'information, *etc.*). Certains psychologues cognitivistes réduisent cette définition aux fonctions supérieures telles que le savoir, la pensée, l'intelligence, le raisonnement, le jugement, l'élaboration de stratégies ou la résolution de problèmes. D'autres incluent tous les processus nécessaires à la connaissance et à l'interaction avec l'environnement ; dans cette perspective, des fonctions de plus bas niveau comme la perception ou la motricité sont intégrées au concept de cognition.

L'étude des fonctions cognitives chez les patients cérébro-lésés donnera naissance à la neuropsychologie cognitive, réconciliant les activités mentales avec leur substrat cérébral.

1.A.1.b Les différentes fonctions cognitives

La perception

Etape initiale de notre interaction avec le monde, la perception regroupe les activités élémentaires qui permettent d'analyser les entrées sensorielles pour donner des percepts intégrés.

L'information sensorielle est convertie en influx nerveux qui se propagent le long des voies sensorielles périphériques afférentes jusqu'au cortex sensoriel primaire ; ce dernier analyse les caractéristiques de bas niveau du stimulus. Puis, la représentation de l'objet s'affine au niveau des aires corticales secondaires ; le traitement perceptif dit de haut niveau correspond à l'analyse sémantique ou reconnaissance de l'objet.

Dans les systèmes visuel et auditif, les plus étudiés, le traitement suit une stratégie analytique. Par exemple, les informations visuelles sont distribuées entre plusieurs sous-systèmes : forme, couleur, aspects dynamiques... En particulier, deux voies ayant pour but d'extraire deux types d'information fondamentalement différents ont été identifiées. Dans le domaine visuel, la voie dorsale, ou occipito-pariétale, est spécialisée dans la perception spatiale ; elle répond à la question du « où ». La voie ventrale, ou occipito-temporale, est spécialisée dans la reconnaissance de l'objet ; elle répond à la question du « quoi » (Gazzaniga et al. 2001).

Les théories de la reconnaissance font l'hypothèse que celle-ci est fondée sur le découpage de la scène ou de l'objet en ses éléments constitutifs. Les différents aspects de la scène sensorielle sont

progressivement intégrés, pour obtenir des représentations de plus en plus complexes. Finalement, les objets sont perçus comme des tous unifiés.

L'information sensorielle, une fois intégrée, peut être transmise au système de l'action si elle a pour conséquence l'élaboration ou l'exécution d'une action immédiate.

La mémoire

La mémoire humaine est une fonction complexe qui permet au sujet de se rappeler des expériences passées pour mieux comprendre le présent. Elle est garante de l'histoire et de l'identité du sujet. Le processus permettant à une information nouvelle de devenir un souvenir comporte plusieurs étapes.

L'encodage est le traitement des informations en vue de leur stockage. Lors de l'acquisition, les données sensorielles sont enregistrées et analysées ; lors de la consolidation, la manipulation répétée des données permet l'élaboration d'une représentation de plus en plus consistante de ces données. Le stockage, résultat de l'acquisition et de la consolidation, crée et préserve une trace permanente. Enfin, la récupération utilise les informations stockées pour produire une représentation consciente ou exécuter un comportement appris.

L'une des façons de décrire la mémoire est d'en subdiviser les processus selon la durée du maintien en mémoire, ou durée de rétention. Ce maintien peut être transitoire (mémoire à court terme) ou durable (mémoire à long terme). La mémoire de travail, d'individualisation récente, est un système de mémoire à court terme de capacité limitée, destiné au maintien temporaire en mémoire d'informations nécessaires à la réalisation de tâches cognitives complexes (Baddeley 1992). En ce sens, elle est parfois considérée comme une fonction exécutive.

Une autre manière d'aborder la mémoire est de se baser sur une description phénoménologique de l'expérience qu'un sujet a lors de la récupération d'une information. La mémoire implicite recouvre l'ensemble des connaissances qui ne sont pas accessibles à la conscience, leur récupération n'est pas intentionnelle ; la mémoire explicite se réfère aux situations dans lesquelles un sujet rappelle volontairement et consciemment des informations stockées en mémoire.

Le lobe temporal médian et l'hippocampe participent à la formation et à la consolidation des nouveaux souvenirs, tandis que le stockage des connaissances implique l'ensemble du cortex temporal. Le cortex préfrontal encode et récupère l'information.

Le fonctionnement de la mémoire de travail dépend de l'intégrité du cortex préfrontal dans sa partie dorsolatérale (Goldman-Rakic 1995).

Les fonctions exécutives

Agir au sein de son environnement implique, en premier lieu, l'identification du but de l'action. Ceci nécessite l'intégration des informations sensorielles avec les composantes mnésique et motivationnelle au niveau des aires associatives frontales, pariétales et temporales. Il s'agit, par la suite, de programmer la séquence comportementale adaptée à ces différents paramètres.

Les fonctions exécutives correspondent à l'ensemble des processus mentaux de haut niveau qui permettent au sujet de planifier, organiser, initier et maintenir un comportement dirigé vers un but. Ces processus comprennent, entre autres, l'inhibition, la logique, la stratégie, la planification, la résolution de problèmes et le raisonnement hypothético-déductif.

Les fonctions exécutives dépendent du cortex préfrontal. Il représente la moitié de l'ensemble du cortex frontal dans l'espèce humaine, mais une proportion considérablement plus faible chez l'animal. Il entretient des connexions réciproques avec la plupart des structures corticales et sous-corticales, ce qui lui confère une place centrale dans le contrôle de l'action. Les différentes régions du cortex préfrontal forment un réseau complexe. Le cortex dorsolatéral est essentiel à l'élaboration de l'action volontaire. Il est conçu comme un système de mémoire de travail chargé de maintenir les représentations des informations, sensorielles et mnésiques, stockées dans les aires corticales postérieures associatives. Le système ventro-médian permet à ces représentations de faciliter les comportements orientés vers un but. Il est l'interface entre le cortex dorsolatéral, structure préfrontale de l'élaboration de l'action, et le système limbique. De par cette situation, il attribue une valeur motivationnelle et affective au comportement en cours ou à venir. Enfin, le système cingulaire est un système attentionnel de niveau supérieur, nécessaire à l'efficacité et à la flexibilité de notre comportement.

Le système d'exécution de l'action

Le cortex préfrontal permet l'élaboration de l'action et son adéquation avec les attentes de l'individu et son environnement. Il est connecté aux ganglions de la base pour constituer un ensemble de boucles fronto-striato-pallido-thalamo-frontales assurant la transmission de la commande d'exécution motrice aux systèmes effecteurs (Alexander et al. 1986).

1.A.1.c L'attention

L'attention, qui est impliquée à chaque étape du traitement de l'information, est souvent envisagée en marge des fonctions cognitives. L'attention est une dimension de la vie psychique qui se laisse difficilement appréhender, comme en témoigne la pluralité des définitions employées : capacité à sélectionner les stimuli pertinents de l'environnement ; forme de concentration mentale ; moyen d'accès conscient au contenu de la mémoire... L'attention est une fonction indispensable aux interactions de l'individu avec son environnement. Plusieurs composantes attentionnelles ont été décrites.

L'alerte, ou vigilance, correspond à la mobilisation énergétique de l'organisme. Elle permet une meilleure réceptivité non spécifique du système nerveux aux informations externes et internes. La composante tonique de l'alerte, automatique, permet la continuité des performances au cours du temps. Elle dépend de la formation réticulée mésencéphalique. L'alerte phasique, plus sensible au contrôle volontaire, correspond à un changement brutal du niveau de vigilance lorsque survient un signal donné. Elle permet une réduction du temps de réponse. Elle dépend des noyaux intralaminaires du thalamus et du pulvinar.

L'attention sélective permet de sélectionner les informations pertinentes ou « cibles » au sein d'une grande masse d'informations. Le niveau auquel s'opère la sélection divise les psychologues : selon le modèle du filtre sélectif élaboré par Broadbent (1958), les informations sont sélectionnées après une analyse perceptive des caractéristiques sensorielles de bas niveau, et avant toute analyse sémantique ; selon les tenants de la sélection tardive, tous les stimuli subissent un traitement sémantique et ce n'est qu'après que se fait une sélection pour des traitements supplémentaires (notamment l'entrée en mémoire) et pour une représentation au niveau conscient. Quoi qu'il en soit, la conception même de la sélection découle de l'observation que le sujet ne peut traiter toutes les informations qui l'assaillent. Des mécanismes de contrôle sont donc indispensables pour assurer la répartition des ressources attentionnelles, dont la capacité est limitée.

L'automatisation d'activités routinières sur-apprises permet leur exécution à un moindre coût, libérant des ressources pour des tâches plus exigeantes en attention. Schneider et Schiffrin (1977) ont été les pionniers de la distinction entre processus automatiques (rapides et non conscients) et contrôlés (plus difficiles et d'exécution consciente). Le *Contention Scheduling Mechanism* est un mécanisme de gestion des conflits nés de la mise en jeu simultanée de plusieurs processus automatiques. Le Système

Attentionnel Superviseur est un autre système de contrôle qui prend la priorité sur l'exécution routinière des comportements appris lorsque des circonstances nouvelles exigent de les modifier. La mobilisation des ressources nécessaires au traitement d'une information nouvelle et non apprise peut alors nécessiter une inhibition des stimuli non pertinents.

Les systèmes de contrôle de l'attention exigent l'action concertée de plusieurs structures corticales : le lobe préfrontal, le gyrus cingulaire et le cortex pariétal.

1.A.1.d L'inhibition

Issu du domaine de la neurophysiologie, le concept d'inhibition s'oppose à celui de facilitation qui désigne généralement un processus d'activation. L'usage de ce terme s'est généralisé en sciences cognitives pour désigner un processus de régulation de la pensée et du comportement humains. Traditionnellement envisagée comme une fonction exécutive, l'inhibition est une fonction complexe qui interagit avec les processus d'attention, de mémoire de travail et de planification de l'action. Dans sa dimension cognitive, l'inhibition correspond à la suppression des informations et représentations non pertinentes du champ de la conscience.

Le traitement de l'information cible nécessite la sélection de cette information au sein de l'environnement perceptuel, grâce à l'intervention des processus d'attention sélective. Cette sélection implique que soient ignorées les informations distractrices : c'est le rôle de l'inhibition qui, dans cette optique, permet d'inhiber les stimuli non pertinents de l'environnement (Everett and Lajeunesse 2000). En ce sens, l'inhibition est indissociable des mécanismes d'attention sélective (Tipper et al. 1991).

L'inhibition, initiée au stade de l'entrée perceptuelle, s'exerce à l'entrée en mémoire de travail, où elle s'oppose au traitement des informations non pertinentes (Bjorklund and Harnishfeger 1995; Zacks and Hasher 1997). La mémoire de travail est, comme nous l'avons précédemment décrit, un système de maintien temporaire et de traitement de l'information nécessaire dans un grand nombre d'activités cognitives complexes. Dans son modèle, Baddeley (1986) décrit trois composantes : la boucle phonologique, responsable du maintien temporaire d'informations verbalisables ; le registre visuo-spatial, responsable du stockage temporaire de l'information visuo-spatiale ; l'administrateur central, dont l'une des fonctions est la remise à jour du contenu de la mémoire de travail comprenant l'inhibition des informations devenues non pertinentes (Van der Linden et al. 1994).

Enfin, les processus d'inhibition interagissent avec les fonctions de planification de l'action en inhibant l'activation de schémas comportementaux inappropriés. L'inhibition se manifeste, dans ce contexte, à travers une dimension comportementale.

I.A.2 L'interférence

I.A.2.a Définition

En permettant le traitement privilégié des informations pertinentes tout en supprimant les informations non pertinentes du champ de la conscience, la mise en jeu des processus d'attention sélective et d'inhibition est indispensable au traitement d'informations nouvelles ou lors de l'exécution de schémas d'action non routiniers.

Comme nous l'avons vu précédemment, les mécanismes d'inhibition peuvent intervenir à un niveau pré-perceptif de sélection attentionnelle (suppression des informations non pertinentes de l'environnement), à l'entrée en mémoire de travail (suppression de processus cognitifs préalablement activés devenus inadaptés) et au stade de l'exécution de schémas d'action non routiniers (suppression de schémas d'action inappropriés).

A chacune de ces étapes, le traitement de l'information ou la réalisation des schémas d'action peuvent être perturbés par l'intrusion de représentations ou de processus automatiques inadéquats d'origine exogène (stimulus environnemental) ou endogène (stimulus interne, activation d'une représentation mnésique). La situation de conflit née de l'activation simultanée de deux processus est à l'origine du phénomène d'interférence.

L'interférence se produit ainsi lors de l'activation d'un processus automatique venant faire intrusion dans un schéma d'action en cours et pouvant en perturber l'exécution.

I.A.2.b Outils d'évaluation

L'amorçage négatif

L'effet d'amorçage est le phénomène selon lequel la simple présentation d'un stimulus spécifique influence, en général dans le sens d'une facilitation, le traitement ultérieur de ce même stimulus ou d'un stimulus approché. Cet effet se manifeste en l'absence de toute récupération consciente d'une rencontre préalable avec cet item.

Le paradigme d'amorçage se déroule en deux phases. Lors de la phase d'étude, le sujet est exposé à un stimulus donné, assorti d'une consigne de traitement perceptif ou sémantique. Après une période de délai, la phase de test consiste à présenter au sujet un stimulus cible, identique ou associé au stimulus de la phase d'étude, et un stimulus contrôle ; aucune consigne de récupération volontaire n'est fournie au sujet. L'effet d'amorçage est attesté par une meilleure performance avec le stimulus cible qu'avec le stimulus contrôle. Ce résultat témoigne de l'activation de la représentation associée au matériel présenté au cours de la phase d'étude.

PHASE D'ETUDE	DELAI	PHASE DE TEST
Tâche d'orientation induisant - Traitement perceptif ou - Traitement sémantique	Nul ou 2 - 3 min. 1 ou plusieurs tâche(s) distractrice(s)	Tâche sur 2 types d'items - items cibles : - identiques └ amorçage direct - associés └ amorçage indirect - items contrôles

Fig. 1a : L'effet d'amorçage

Dans l'amorçage négatif, un stimulus cible et un stimulus distracteur (ou contrôle) sont présentés au cours de la phase d'étude. Lors de la phase de test, le sujet doit traiter, au cours d'une tâche, l'un ou l'autre de ces stimuli. Le distracteur, inhibé lors de la première phase, sera traité beaucoup moins rapidement.

PHASE D'ETUDE	DELAI	PHASE DE TEST
Tâche d'orientation impliquant - Item cible Et - Item contrôle	Nul ou 2 - 3 min. 1 ou plusieurs tâche(s) distractrice(s)	Traitement de l'un ou l'autre des items - item cible : Ou - item contrôle

Fig. 1b : L'amorçage négatif

Le test de Stroop

Le test de Stroop explore le phénomène d'interférence à travers le conflit entre deux dimensions d'un même stimulus, l'une pertinente (à traiter), l'autre non pertinente (à ignorer).

En 1935, John Ridley Stroop met au point une épreuve destinée à explorer l'interférence d'une dimension d'un stimulus sur une autre (Stroop 1935). Cette épreuve, initialement en version carte, est constituée d'une série de mots imprimés en couleur. La consigne de l'épreuve est de nommer le plus rapidement et précisément possible la couleur de chaque stimulus (dimension pertinente), tout en ignorant la nature du mot (dimension non pertinente).

Dans la condition de référence, les sujets doivent dénommer la couleur de stimuli sans contenu sémantique (motifs colorés). Dans la condition dite de facilitation, les stimuli sont des noms de couleur écrits avec une encre dont la couleur est congruente, par exemple le mot « vert » écrit en vert. Dans la condition dite d'interférence, les stimuli sont également des noms de couleur, mais la couleur de l'encre est incongruente, par exemple, le mot « rouge » écrit en bleu.

Remarquablement, le temps mis par le sujet pour nommer la couleur du stimulus en cas d'incongruence avec le nom de la couleur est plus long que dans la condition de référence. Autrement dit, lorsque les deux dimensions du stimulus sont en compétition, le mot exerce une interférence sur la couleur : c'est l'effet d'interférence ou effet Stroop. En revanche, un effet de facilitation (diminution du temps de traitement) survient lorsque la couleur du stimulus et le nom de couleur sont congruents.

Plusieurs théories ont ultérieurement été élaborées pour rendre compte de l'effet Stroop (MacLeod 1991). Selon Hock and Egeth (1970), l'interférence pourrait émaner d'un conflit au stade de l'encodage perceptuel. Dans la condition incongruente, la couleur de l'encre et le nom de la couleur pourraient générer une situation de conflit au cours des étapes précoces du traitement perceptuel de l'information.

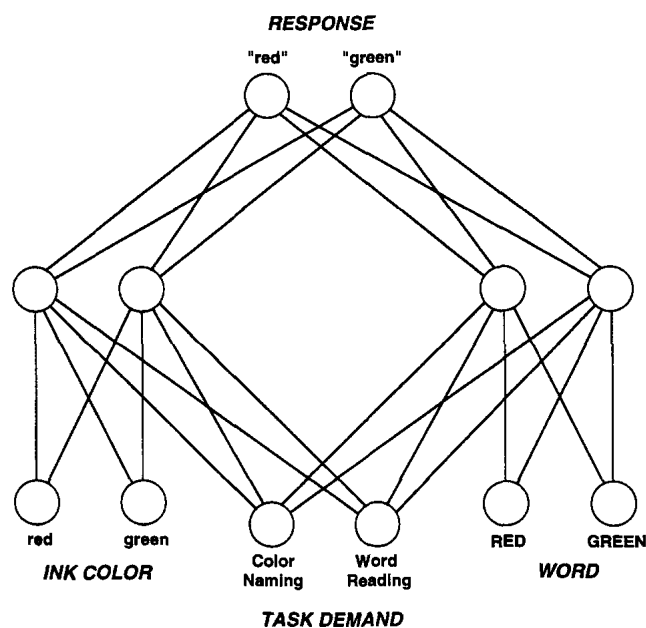
L'interférence pourrait également résulter d'une compétition au stade de la réponse (Morton and Chambers 1973 ; Posner and Snyder 1975). Selon cette théorie, les deux opérations simultanées - dénomination de la couleur et lecture du mot - empruntent deux voies de traitement parallèles aboutissant à un canal unique de réponse, de capacité limitée. Le stimulus traité par le processus le plus rapide sera exprimé au stade de la réponse. Au test de Stroop, la lecture du mot serait plus rapide que la dénomination de la couleur, expliquant l'augmentation des latences de réponse dans la condition d'interférence.

Cette dernière théorie a été ultérieurement reformulée à travers l'hypothèse d'un mode de traitement différent des deux informations : la lecture du mot serait une opération automatique et la dénomination de la couleur, un processus contrôlé qui mobilise des ressources attentionnelles. Ce

coût attentionnel correspond à l'effet d'interférence (Posner and Snyder 1975 ; MacLeod and Dunbar 1988).

Par la suite, Logan (1980) a proposé un modèle dans lequel chaque dimension du stimulus bénéficie en parallèle d'un traitement automatique et contrôlé. Si la dimension non pertinente (mot) est en conflit avec la dimension cible (couleur), la vitesse de réponse sera ralentie.

S'inspirant des travaux de Logan, Cohen et al. (1990) ont adapté un modèle connexionniste composé d'unités d'entrée (sensorielles), d'unités intermédiaires et d'unités de sortie (réponse) à l'effet Stroop, intitulé *Parallel Distributed Processing framework*. Ces unités sont reliées par des connexions plus ou moins fortes. Lors de l'exécution d'une tâche, une voie reliant plusieurs unités est sélectionnée en fonction de la force des connexions. Dans le test de Stroop, les connexions entre les unités d'entrée verbales et les unités de sortie « lire le mot » seraient plus fortes que les connexions entre les unités d'entrée couleurs et les unités de sortie « nommer la couleur ». Il s'ensuit un effet dominant du contenu du mot sur la couleur.



A representation of the architecture of the PDP model of Stroop Task performance presented by Cohen *et al.* (1990). Color and word information present in the stimulus activates units coding for this information at the input level. Activation in the task demand module modulates the relative influence of the two dimensions of the stimulus over subsequent processing. A response is generated when the activation of one of the response units reaches its threshold for responding.

Fig 2 : le modèle du *Parallel Distributed Processing framework* de Cohen et al. (1990) comme modèle explicatif de l'effet Stroop (D'après Carter et al. 1995)

Il existe trois principales variables d'intérêt dans le test de Stroop :

- le temps de réaction correspond au temps, en secondes, mis par le sujet pour nommer la couleur de l'encre des stimuli dans une condition donnée. Il dépend des capacités d'inhibition du participant, mais témoigne également de l'implication d'autres compétences telles que la fluence verbale, l'attention soutenue ou la mémoire de travail. L'évaluation du temps de réponse dans la condition incongruente ne permet donc pas, à elle seule, d'explorer le phénomène d'interférence.
- l'index d'interférence est la différence, en secondes, entre le temps de réaction dans la condition d'interférence et le temps de réaction dans la condition de référence, en général le temps de réponse dans la condition couleur. L'index d'interférence mesure de manière plus spécifique que le temps de réaction l'interférence du mot sur la couleur, en contrôlant les processus cognitifs également impliqués dans la performance.
- les erreurs sont comptabilisées lorsque le participant lit le mot au lieu de nommer la couleur. De nombreuses erreurs témoignent de difficultés d'inhibition du sujet lors du traitement du stimulus, mais peuvent également refléter une stratégie cognitive adoptée par le sujet pour favoriser la vitesse de réponse aux dépens de sa précision.

Dans la version traditionnelle du test de Stroop, les stimuli sont disposés sur des cartes. Le temps de réponse correspond au temps mis par le sujet pour nommer la couleur de tous les stimuli de la carte. Dans d'autres versions, la variable mesurée correspond au nombre d'items traités sur la carte en un intervalle de temps donné.

De conception plus récente, des versions informatisées permettent un traitement individuel des stimuli. Ces versions sont particulièrement intéressantes dans les paradigmes de neuroimagerie. Néanmoins, ces deux versions du test de Stroop pourraient avoir des propriétés différentes, les versions carte semblant notamment plus sensibles à l'impact de la psychopathologie (McNally et al. 1996; Holle et al. 1997).

Effets des psychotropes sur l'effet Stroop

Jones et al. (1986) n'ont pas mis en évidence d'effet de la binedaline, un composé proche des antidépresseurs tricycliques, sur l'interférence au test de Stroop dans un groupe de volontaires sains. Deux autres études, également menées auprès de sujets sains, n'ont pas retrouvé d'influence du diazepam sur l'effet Stroop (Nakano et al. 1978; Boulenger et al. 1989). Ces résultats ont été confirmés par Griffiths et al. (1986) qui n'ont trouvé aucune différence entre l'effet des benzodiazépines et celui du placebo sur les performances au test de Stroop.

1.A.2.c Bases neurales de l'interférence

A partir de l'enregistrement de l'activité cérébrale au cours d'un test de Stroop en PET scan chez un groupe de 8 sujets sains, Pardo et al. (1990) ont initialement démontré que comparativement à la dénomination de stimuli congruents, la réponse à des stimuli incongruents entraînait des augmentations du débit sanguin cérébral dans diverses structures cortico-sous-corticales : gyrus cingulaire antérieur droit, putamen, cortex péristrié bilatéral, sulcus pré- et post-central gauche, aire motrice supplémentaire droite et gyrus temporal supérieur droit. Le cortex cingulaire antérieur (CCA) a montré l'activation la plus robuste au cours de cette tâche ; les auteurs ont conclu à l'implication du CCA dans un système attentionnel antérieur (Posner and Petersen 1990) associé avec la sélection de la réponse. Afin de clarifier le rôle du CCA et les corrélats cérébraux de l'effet d'interférence, Carter et al. (1995) ont contrasté des stimuli congruents, incongruents et neutres dans un groupe de 15 sujets sains au cours d'un enregistrement en PET scan. Les résultats ont montré que l'augmentation de l'activité cérébrale dans les structures impliquées dans le contrôle attentionnel (CCA droit, cortex frontal polaire droit, lobule pariétal inférieur bilatéral) était plus importante lorsque les sujets répondaient aux stimuli incongruents qu'aux stimuli congruents, mais également au cours des contrastes stimuli incongruents vs neutres et stimuli congruents vs neutres, suggérant une sollicitation croissante de ces structures lorsque la demande attentionnelle augmente. Par ailleurs, l'analyse du contraste stimuli incongruents vs congruents a montré une diminution du débit sanguin cérébral dans le cortex extra-strié gauche, connu pour son implication dans le codage lexical (Petersen et al. 1990; Buckner et al. 1995). Selon les auteurs, ce résultat témoigne de l'inhibition précoce de la dimension non pertinente (le mot) des stimuli incongruents.

Plus récemment, les modifications d'activité en IRM fonctionnelle au cours d'un test de Stroop (tâches de lecture, de dénomination et d'interférence) ont été mesurées chez 12 sujets sains (Gruber et al. 2002). Tandis que les tâches de dénomination et de lecture, usuellement considérées comme des tâches contrôles, n'étaient pas associées à une modification significative de l'activité par rapport à la condition de repos, la tâche d'interférence était associée à une augmentation significative de l'intensité du signal dans 2 subdivisions fonctionnelles du CCA (Vogt et al. 1992): les régions *Attention to Action* (AAA), une subdivision dorsale du CCA classiquement sollicitée lors des tâches attentionnelles, et *Vocalization* (VOA).

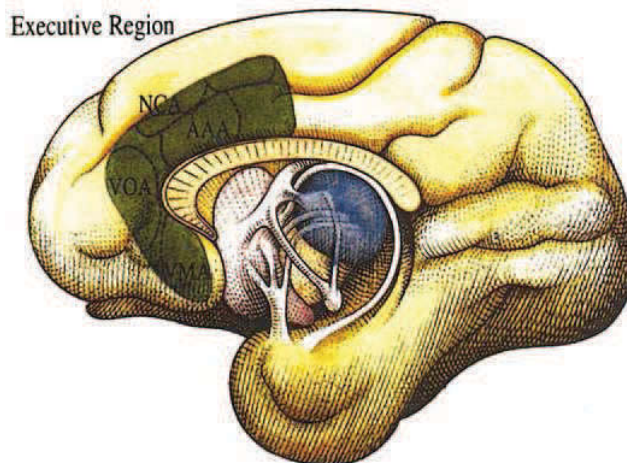


Fig 3 : Subdivisions du CCA selon Vogt et al. (1992) ; d'après Gruber et al. 2002.

AAA : Attention to Action ; VOA : Vocalization ; VMA: Visceromotor; NCA: Nociceptive; CMAr: rostral Cingulaire Motor.

Bush et al. (1998) ont élaboré une version du test de Stroop permettant d'éviter les mouvements céphaliques qui s'avèrent incontournables lorsque le sujet dénomme vocalement la couleur des stimuli. Dans le *Counting Stroop*, les sujets doivent compter le nombre de stimuli qui apparaissent à l'écran en appuyant autant de fois sur le bouton réponse. Dans la condition d'interférence, les stimuli sont des noms de chiffres (1-4) incongruents avec le nombre de fois qu'ils sont représentés (par exemple, « deux » écrit trois fois). L'enregistrement des modifications de l'activité en IRM fonctionnelle chez 9 sujets sains a montré une activation significative de la partie dorsale du CCA en contrastant la condition d'interférence avec la condition de référence (mots neutres). Cette subdivision du CCA (aires caudales 24'/32') était impliquée dans les versions classiques du test de Stroop (Pardo et al. 1990; Carter et al. 1995) mais également dans d'autres tâches d'interférence (Taylor et al. 1994), d'attention divisée (Corbetta et al. 1991) et de sélection de la réponse (Paus et al. 1993). Cette subdivision dorsale du CCA exerce un rôle central dans la réalisation de tâches nécessitant la résolution d'un conflit entre des informations en compétition au stade de l'entrée sensorielle et/ou de la sélection de la réponse.

Peterson et al. (1999) ont confirmé le rôle central du CCA dans le contrôle des ressources attentionnelles. Au cours d'un test de Stroop chez 34 sujets sains, les auteurs ont mis en évidence les connections fonctionnelles qu'entretient le CCA avec d'autres structures cérébrales impliquées dans les différents processus cognitifs sollicités par l'exécution de la tâche. Les résultats montrent une spécialisation fonctionnelle rostrocaudale du CCA : dans ce modèle, les portions les plus rostrales sont connectées aux structures impliquées dans les étapes initiales du traitement des stimuli

(traitement sensoriel, attention sélective, mémoire de travail) ; les portions suivantes sont connectées aux structures impliquées dans la sélection de la réponse et la programmation motrice ; enfin, la portion la plus caudale du CCA est connectée aux structures impliquées dans la production de la réponse, consistant avec les résultats de Bush et al. (1998). Ces résultats confirment ainsi le rôle du CCA dans la coordination et l'intégration de différents sous-systèmes attentionnels. Par ailleurs, ils supportent le modèle du traitement parallèle des opérations de dénomination de la couleur et de lecture du mot : l'effet d'interférence émerge d'une modification de la force des connections entre le CCA et les différentes voies neuronales utilisées pour nommer la couleur et lire le mot.

I.B INFLUENCE DE LA VALEUR EMOTIONNELLE DES STIMULI SUR L'INTERFERENCE : L'INTERFERENCE EMOTIONNELLE

1.B.1 Les processus émotionnels

1.B.1.a Petite histoire des émotions

Inspirée par la pensée platonicienne, la philosophie occidentale n'a longtemps considéré les émotions qu'en miroir de l'esprit. Tandis que les émotions ou « passions », indissociables du corps, n'étaient bien souvent appréhendées qu'avec méfiance, seul l'esprit (l'âme, la Raison), au-delà de l'expérience sensible, était source de connaissance.

Héritières de cette conception dualiste, les neurosciences comme la psychologie s'intéresseront tardivement aux émotions. Les premières théories des émotions les aborderont comme un mécanisme primitif garantissant la survie et l'adaptabilité des espèces.

Selon la théorie psychoévolutive des émotions, les aspects émotionnels du stimulus déterminent une large part de sa signification, en particulier sa nature de danger ou de bénéfique pour la survie (Darwin 1872). Les émotions permettent ainsi l'élaboration de comportements de protection - retrait, fuite - ou de préservation - alimentation, copulation (Kornosky 1967). L'expérience émotionnelle serait, selon Darwin, génétiquement déterminée. Les compétences à ressentir et exprimer des émotions se manifesteraient dès les premiers stades du développement, ce qui soulève le postulat de l'universalité de cette expérience.

I.B.1.b Définitions de l'expérience émotionnelle

Aspects subjectifs de l'expérience émotionnelle

L'émotion est un sentiment intime et subjectif, appartenant à la sphère privée de l'individu. La compréhension des états mentaux d'autrui ne peut que se fonder sur l'interprétation de la situation et de l'expression, du comportement ou des réactions physiologiques d'autrui. Néanmoins, les individus partageraient la capacité de ressentir un certain nombre d'émotions fondamentales ou primaires. L'hypothèse d'universalité de l'expérience émotionnelle a donné naissance à un nombre variable, selon les auteurs, d'émotions primaires se combinant pour produire la large gamme d'états émotionnels nécessaires à l'élaboration de la réponse dans le contexte social. Ekman et al. (1972) ont identifié six émotions universelles - joie, peur, colère, dégoût, surprise et tristesse -, classification largement utilisée dans la recherche expérimentale. Avec l'apprentissage, l'individu acquiert la capacité de combiner ces émotions primaires pour élaborer une gamme d'états émotionnels plus complexes, tels que le bonheur, la honte ou le mépris. Cependant, la psychologie expérimentale et la psychophysiologie n'ont pas permis de caractériser de manière consistante ces différentes catégories d'émotions ; aussi de nombreux auteurs prônent-ils de séparer les émotions négatives, initiées en réponse à des stimuli aversifs, et positives, qui font écho au traitement de stimuli appétitifs.

Bien que subjective par définition, cette dimension de l'expérience émotionnelle est accessible à la mesure, à l'aide d'échelles permettant l'auto-évaluation de la valence et de l'intensité des émotions.

Aspects physiologiques de l'expérience émotionnelle

L'expérience émotionnelle comprend un pattern de réactions physiologiques objectivables correspondant à une activation du système nerveux autonome (modifications de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, de la température corporelle, de la réponse électrodermale, du rythme électro-encéphalographique, de la fréquence respiratoire, de la dilatation pupillaire, de la motilité gastrique). De nombreux travaux ont étudié le profil de réponse physiologique en fonction de la catégorie d'émotion mais à ce jour, les résultats demeurent inconsistants. Des paramètres biologiques sont également corrélés au ressenti d'une émotion, ils correspondent principalement aux conséquences de l'activation de la glande médullosurrénale et de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien. D'autres systèmes hormonaux, comme la GH, la testostérone, l'insuline ou les

hormones thyroïdiennes, ainsi que certains neurotransmetteurs, seraient également impliqués dans l'expérience émotionnelle.

Aspects comportementaux de l'expérience émotionnelle

L'induction d'une réponse comportementale peut être considérée comme une dimension de l'expérience émotionnelle à part entière. Ces comportements émotionnels s'inscriraient selon 2 modalités communes à tous les êtres vivants : la modalité aversive (fuite, évitement) et appétitive. Si une stricte correspondance entre les émotions négatives ou positives et, respectivement, les comportements aversifs ou appétitifs fait sens dans une perspective phylogénétique, elle semble moins pertinente dans le contexte de l'individu ayant développé une large gamme d'états émotionnels adaptés à un contexte social complexe.

Expression émotionnelle

Les expressions faciales des émotions sont liées à l'activation innée de certains patrons neuromusculaires faciaux, en particulier les muscles zygomatiques, orbiculaires et frontaux. Cependant, la sollicitation de ce pattern musculaire stéréotypé et universel n'est pas suffisante pour produire une expression émotionnelle identifiable par autrui ; l'expression faciale des émotions résulte également d'un apprentissage social, variable en fonction du contexte et de l'aire culturelle.

L'expression vocale, autre composante expressive des émotions, est indépendante de la langue, ce qui constitue un argument en faveur de sa détermination biologique.

L'expression émotionnelle peut également faire l'objet de mesures, au moyen d'enregistrements électromyographiques des muscles faciaux ou bien de l'évaluation des expressions émotionnelles à partir d'enregistrements visuels ou vocaux de sujets.

I.B.1.c Neuropsychologie des émotions

Les premiers modèles neuropsychologiques des émotions postulaient que les modifications physiologiques en réponse à un stimulus émotionnellement saillant précédaient la genèse du ressenti émotionnel (James 1884). Cette théorie n'a pas résisté aux critiques, notamment de par la mise en évidence de la persistance d'un ressenti émotionnel chez des blessés médullaires sans perception des modifications physiologiques.

L'accent a par la suite été placé sur l'importance des processus centraux. La perception d'un stimulus émotionnellement saillant active le cortex cérébral, qui n'exerce plus d'effet inhibiteur sur les structures sous-corticales, en particulier le thalamus. L'activation résultante du thalamus permet alors l'activation de la composante sympathique du système nerveux autonome.

Certains auteurs soulignèrent également que ces états corporels étaient interprétés en fonction du contexte et de l'expérience propre du sujet, la mise en jeu de mécanismes de régulation permettant alors une adaptation du comportement émotionnel.

Ainsi, l'identification de la valeur émotionnelle du stimulus constituerait la première étape de la perception d'une émotion ; la seconde étape correspondrait à la production d'un état émotionnel dans ses aspects physiologiques et subjectifs ; enfin interviendraient des mécanismes de régulation permettant d'adapter le comportement émotionnel au contexte (Phillips et al. 2003).

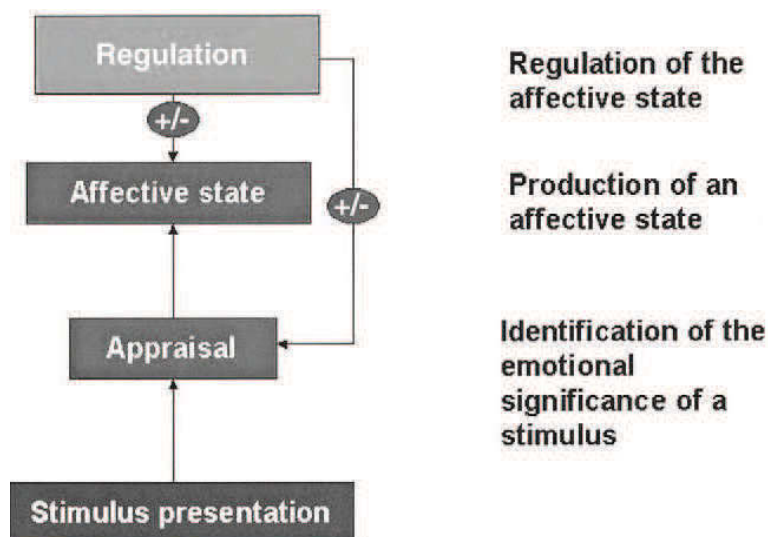


Fig 4 : processus impliqués dans la perception des émotions (D'après Phillips et al. 2003)

Identification de la valeur émotionnelle d'un stimulus

De nombreux travaux soulignent le rôle de l'amygdale dans l'identification des émotions quelle qu'en soit la nature et la modalité de présentation. Son noyau latéral reçoit des informations sensorielles par des voies directes thalamo-amygdaliennes, ou par des voies indirectes cortico-amygdaliennes spécifiques d'une modalité sensorielle (Gallagher and Chiba 1996).

Elle occupe une place centrale dans l'identification des émotions faciales : des travaux en neuroimagerie fonctionnelle ont mis en évidence l'activation de l'amygdale lors de la présentation de visages exprimant de la tristesse (Blair et al. 1999), de la joie (Breiter et al. 1996) ou de la peur (Breiter et al. 1996; Phillips et al. 2001). Elle est, en outre, fondamentale pour la reconnaissance de stimuli aversifs de modalités olfactive (Zald and Pardo 1997), gustative (O'Doherty et al. 2001a) et auditive (Scott et al. 1997) et dans l'identification de matériel verbal menaçant (Isenberg et al. 1999).

D'autres modèles suggèrent une spécialisation neurale pour le traitement des différentes émotions. Certains montrent, notamment, une double dissociation entre l'amygdale, spécialisée dans la reconnaissance de la peur, et le cortex insulaire, particulièrement impliqué dans le traitement du dégoût (Phillips et al. 1997; Calder et al. 2001).

Production des états émotionnels

La mise en évidence d'un émoussement affectif (Aggleton and Brown 1999) et d'une réduction de la peur conditionnée (Bechara et al. 1995) chez des sujets porteurs de lésions amygdaliennes souligne l'importance de cette structure dans la genèse de l'état affectif. Des études en imagerie fonctionnelle ont démontré l'activation de l'amygdale en réponse à l'induction d'états émotionnels positifs et négatifs (Reiman et al. 1997). C'est en outre sur les efférences amygdaliennes que repose la production de la réponse émotionnelle dans ses aspects somatiques : hypothalamus et réaction neurovégétative, hypophyse antérieure et libération d'hormones de stress, noyaux gris centraux et réponse motrice, noyau basal de Meynert et vigilance (Habib and Poncet 1988).

Des lésions de la partie ventrale, dite « affective », du cortex cingulaire antérieur (CCA) entraînent un ensemble de comportements émotionnels pathologiques, de l'apathie et la dépression à la désinhibition et l'anxiété (Angelini et al. 1981; Levin and Duchowny 1991). Plusieurs études de neuroimagerie fonctionnelle ont démontré l'activation de cette région lors de l'induction d'émotions positives et négatives (Mayberg et al. 1999; Shin et al. 2000) et en réponse à de fortes récompenses (Elliott et al. 2000). Certaines équipes ont observé une augmentation du débit sanguin au niveau du cortex orbitofrontal au cours de tâches de jeu ou « *gambling task* », (O'Doherty et al. 2001b), de prise de décision sur la base d'une récompense (Elliott et al. 2000) ou de jugement moral (Greene et al. 2001). Ainsi, le cortex orbitofrontal semble impliqué dans la composante motivationnelle de l'élaboration de la réponse. Cette fonction repose également sur le striatum ventral.

Régulation des états émotionnels

Les études de patients cérébro-lésés ont révélé le rôle de la partie dorsale, dite « cognitive », du CCA dans le contrôle attentionnel (Oschner et al. 2001) et la détection d'erreurs (Dehaene et al. 1994). Bush et al. (2000) soutiennent que le CCA appartient à un circuit attentionnel servant à la fois le traitement des aspects cognitifs et émotionnels. Sa portion dorsale est activée lors de l'expérience de la souffrance (Rainville et al. 1997), les tâches de relaxation (Critchley et al. 2001), l'attention portée à ses états émotionnels (Damasio 1999) et lors de la représentation de ses états mentaux (Frith and Frith 1999). Par ailleurs, la partie dorsolatérale du cortex préfrontal est activée lors de la représentation et la manipulation des aspects visuospatiaux et verbaux des informations émotionnelles (Hariri et al. 2000).

Ainsi, un système ventral incluant l'amygdale, l'insula, le striatum ventral, et les régions ventrales des cortex cingulaire antérieur et préfrontal est impliqué dans l'identification de la valeur émotionnelle d'un stimulus et la production d'états affectifs appropriés. C'est également sur lui que repose la production des réponses du système nerveux autonome aux stimuli émotionnels et l'élaboration de réponses automatiques.

Un système dorsal, constitué de l'hippocampe et des régions postérieures du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal, régule les activités cognitives nécessaires au traitement des informations émotionnelles et permet l'élaboration de réponses contrôlées (Phillips et al. 2003).

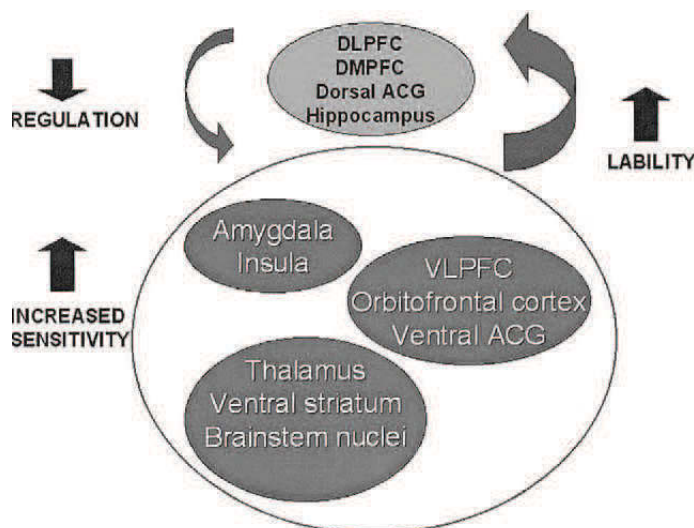


Fig 5 : structures neurales impliquées dans la perception des émotions (D'après Phillips et al. 2003)

I.B.1.d Interactions émotions - cognitions

Il n'est à ce jour pas établi si les émotions doivent être considérées comme un processus cognitif, ou bien si elles constituent un groupe plus ou moins bien délimité d'états psychophysiologiques interagissant avec les fonctions cognitives. Quoi qu'il en soit, la communauté scientifique s'accorde pour considérer qu'il n'est pas opportun d'opérer une dichotomie entre les processus cognitifs et émotionnels dont les interactions sont multiples tant au niveau comportemental que neural. Nous en fournissons quelques illustrations.

Théorie des marqueurs somatiques : émotions et processus de prise de décision

La théorie des marqueurs somatiques de Damasio (1995) est basée sur deux observations cliniques historiques, le cas du patient Elliot et celui de Phineas Gage. Ces deux patients porteurs de lésions du cortex préfrontal ventro-médian présentaient des troubles de l'expression émotionnelle et de l'adaptation comportementale et sociale, et ce malgré la conservation de leurs capacités cognitives.

Damasio distingue les émotions primaires, innées, exclusivement dépendantes du système limbique, et les émotions secondaires, qui sont acquises sous forme de « représentations potentielles » au cours des rencontres avec l'environnement. L'acquisition d'une représentation potentielle suppose la mise en relation d'une émotion primaire et d'une situation donnée. Dans une situation similaire, l'émotion est reconstruite à partir de cette représentation, constituant un « marqueur somatique » susceptible d'influencer les processus cognitifs. L'activation des marqueurs somatiques fournit en particulier des informations sur le caractère nuisible ou bénéfique d'une situation et influence ainsi la prise de décision.

Cette hypothèse a été éprouvée en explorant les stratégies de prise de décision chez des patients souffrant de lésions du cortex préfrontal à l'aide de *l'Iowa Gambling Task (IGT)*. Cette tâche propose aux sujets de choisir successivement 100 cartes issues de 4 piles différentes. Les essais sont à l'origine de conséquences pécuniaires variables selon les piles. En tirant des cartes issues des piles « à risque », les sujets peuvent être récompensés par une somme importante mais risquent également d'être punis en perdant beaucoup d'argent ; à long terme, cette stratégie s'avère pécuniairement désavantageuse. En tirant des cartes issues des piles « sûres », les sujets peuvent gagner des sommes moins importantes mais s'exposent à des pertes moins importantes ; à long terme, cette stratégie s'avère pécuniairement avantageuse. Chez les sujets sains, l'analyse des réponses au cours des 100 essais montre une préférence initiale pour les piles désavantageuses ; en cours d'expérimentation, ils

changent de stratégie et affichent par la suite une préférence pour les piles avantageuses. Les patients cérébro-lésés se montrent en revanche incapables d'adapter leur stratégie et persévèrent dans le choix des piles désavantageuses. Bechara et al. (1994) concluent que l'atteinte du cortex ventromédian ne permet pas d'éprouver l'émotion associée aux choix risqués et donc d'adapter la prise de décision.

Cette pathologie de la prise de décision a été mise en évidence ultérieurement chez des patients souffrant de troubles psychiatriques qui sont associés à une altération fonctionnelle du cortex ventromédian. Le cortex préfrontal ventromédian, en raison de sa position neuroanatomique d'interface entre les aires corticales associatives et le système limbique, est le système le plus important pour l'acquisition des marqueurs somatiques (Adida et al. 2008).

La théorie des marqueurs somatiques rend compte du fait que des sujets souffrant de lésions du cortex préfrontal, malgré des capacités cognitives préservées, peuvent présenter un comportement inapproprié, pouvant leur être préjudiciable car ne tenant pas compte de ses conséquences. Il semble donc que le guidage émotionnel du comportement soit indispensable à son adaptation à la vie sociale.

Ceci n'est cependant qu'un exemple de l'influence potentielle des émotions sur le fonctionnement cognitif qui peut prendre d'autres aspects.

Emotion et mémoire

L'exploration des liens entre mémoire et émotions révèle que la nature émotionnelle du stimulus possède une influence sur les capacités de mémorisation de l'information. En effet, les stimuli émotionnellement saillants sont beaucoup mieux mémorisés que les stimuli neutres (Cahill and McGaugh 1995), cette influence s'observant aux différentes étapes de la mémorisation, de l'encodage à la récupération en mémoire à long terme. Ce phénomène affecterait également les informations contextuelles associées au stimulus émotionnel, telles que la couleur, le lieu ou le moment. Autrement dit, l'intégration contextuelle est de meilleure qualité pour les stimuli émotionnels que pour les stimuli neutres (D'Argembeau and Van der Linden 2005). De nombreux travaux suggèrent néanmoins une variabilité de cette influence selon la valence des stimuli émotionnels. Un environnement émotionnel négatif solliciterait plus de ressources cognitives que les informations de tonalité positive (Christianson 1992) en raison, notamment, d'un engagement motivationnel plus conséquent (Bless 2000).

Les interactions anatomo-fonctionnelles du complexe amygdalo-hippocampique avec le cortex préfrontal rendent compte de l'influence de la valence émotionnelle des stimuli sur les performances mnésiques. A partir des résultats de l'exploration en PET-scan des corrélats cérébraux d'une tâche d'encodage chez 22 sujets sains, Shigemune et al. (2010) ont suggéré que l'hippocampe jouerait un rôle d'intégration des informations émotionnelles (traitées au niveau de l'amygdale) et motivationnelles (au niveau du cortex préfrontal).

D'un point de vue neurobiologique, la libération physiologique d'hormones de stress associée à la réponse émotionnelle, expliquerait cette optimisation des performances mnésiques (McGaugh et al. 1996). Néanmoins, en situation pathologique de stress aigu (propice au développement d'un état de stress post-traumatique) ou de stress répétés (comme dans les troubles de l'humeur), des données chez l'homme et sur les rongeurs ont montré que la mémoire et l'apprentissage épisodique, contextuel et spatial pouvaient être perturbés, particulièrement en cas de concentrations élevées en cortisol (Kim and Diamond 2002). Un effet toxique de l'activation du système glucocorticoïde sur l'hippocampe a été largement démontré (Ohl et al. 2000). Chez des patients souffrant de troubles bipolaires suivis prospectivement pendant 4 ans, Moorhead et al. (2007) ont ainsi mis en évidence à l'aide d'une approche morphométrique une corrélation entre la réduction du volume de la substance grise de l'hippocampe, le nombre d'épisodes et le déclin cognitif.

Emotion et attention sélective

Le flux rapide et continu d'informations provenant de l'environnement, associé aux capacités normalement limitées du traitement cérébral, impose la sélection des stimuli les plus pertinents de l'environnement. L'un des facteurs influençant particulièrement le caractère sélectif de l'attention est la dimension émotionnelle des informations à traiter (Phelps 2006). Les informations émotionnellement saillantes bénéficient ainsi d'un traitement privilégié. La sélection attentionnelle des stimuli émotionnels s'exercerait à un stade précoce, favorisant le traitement rapide de l'information avant l'identification consciente de sa valence (Silvert et al. 2004).

Dans un environnement où de nombreuses stimulations entrent en compétition pour l'allocation de ressources attentionnelles, la dimension émotionnelle détermine donc grandement notre potentiel adaptatif. Dans une perspective psycho-évolutive, la sélection des stimuli émotionnels, en particulier ceux permettant de prendre connaissance instantanément d'un danger potentiel et d'y répondre rapidement, constitue un impératif de survie. On parle communément de biais attentionnels envers les informations menaçantes.

Chez les patients souffrant de troubles émotionnels, des biais attentionnels s'exercent envers des informations relatives à leur psychopathologie spécifique (MacLeod et al. 1986). Ces biais peuvent eux-mêmes constituer des facteurs de maintien du trouble. Inspiré du test de Stroop Couleur, le test de Stroop Emotionnel est un des outils les plus utilisés dans l'identification des biais attentionnels envers des informations émotionnellement saillantes, chez les sujets sains et dans des populations cliniques.

I.B.2 Aspects émotionnels de l'interférence

I.B.2.a Interférence émotionnelle

Les informations de nature émotionnelle, qui font l'objet d'une orientation précoce des processus attentionnels, sont particulièrement susceptibles d'interférer avec la réalisation d'une tâche en cours. L'interférence émotionnelle naît donc d'une situation de conflit entre le traitement d'une information neutre et d'une information de nature émotionnelle. Lorsque le traitement de l'information neutre représente la tâche pertinente, seront mis en jeu des processus d'inhibition de l'information émotionnellement saillante. La mesure du coût de l'interférence émotionnelle requière le contrôle des demandes cognitives sollicitées par chacune des tâches.

I.B.2.b Test de Stroop Emotionnel

Dans la condition d'interférence, la version Couleur du test de Stroop met en jeu une situation de conflit entre deux dimensions incongruentes du stimulus : le nom de couleur, de traitement automatique, dont la signification sémantique est à inhiber ; et la couleur d'impression du mot, qui représente l'information à traiter mais dont le traitement sollicite de plus importantes ressources attentionnelles. Ce coût cognitif résulte en un allongement du temps de réponse en comparaison avec une condition de référence consistant en une simple dénomination de la couleur de stimuli non verbaux.

A la suite de l'identification de l'effet Stroop, certains travaux ont montré que n'importe quel mot pouvait produire un effet d'interférence sur la tâche de dénomination (Klein 1964), en particulier si le mot était sémantiquement associé à une couleur, tel que « ciel » ou « herbe » (Scheibe et al. 1967). Lorsque les stimuli sont des mots possédant une valence émotionnelle forte, on obtient une version émotionnelle du test de Stroop (Gotlib and McCann 1984).

Le test de Stroop Emotionnel explore l'influence de la valence émotionnelle des stimuli sur les processus d'inhibition et d'attention sélective. L'interférence émotionnelle se manifeste lorsque le temps de dénomination de la couleur de mots émotionnels est plus important que le temps de dénomination de la couleur de mots neutres qui constitue la condition de référence.

Chez des patients souffrant de troubles psychiatriques, l'effet d'interférence au Stroop Emotionnel est particulièrement important lorsque le mot fait référence à la psychopathologie spécifique du sujet (Williams et al. 1996). Un tel biais attentionnel envers les informations émotionnellement saillantes pour le sujet a pour corollaire la réduction de la quantité de ressources attentionnelles disponibles pour nommer la couleur des stimuli ; cette interférence émotionnelle résulte en un allongement du temps d'exécution de la tâche.

De tels biais envers les informations spécifiquement menaçantes ont été particulièrement bien décrits chez les sujets anxieux souffrant de troubles phobiques (Watts et al. 1986; Spector et al. 2003; Kolassa et al. 2006; Britton et al. 2009), de trouble panique (McNally et al. 1990a; Lundh et al. 1999; Lim and Kim 2005; van den Heuvel et al. 2005) ou d'un syndrome de stress post-traumatique (McNally et al. 1990b; Foa, Feske et al. 1991; Paunovi, Lundh et al. 2002; Bremner et al. 2004; Sveen et al. 2009). Seules les études concernant le trouble obsessionnel-compulsif ont montré des résultats contradictoires (Unoki et al. 1999; van den Heuvel et al. 2005; Moritz et al. 2008).

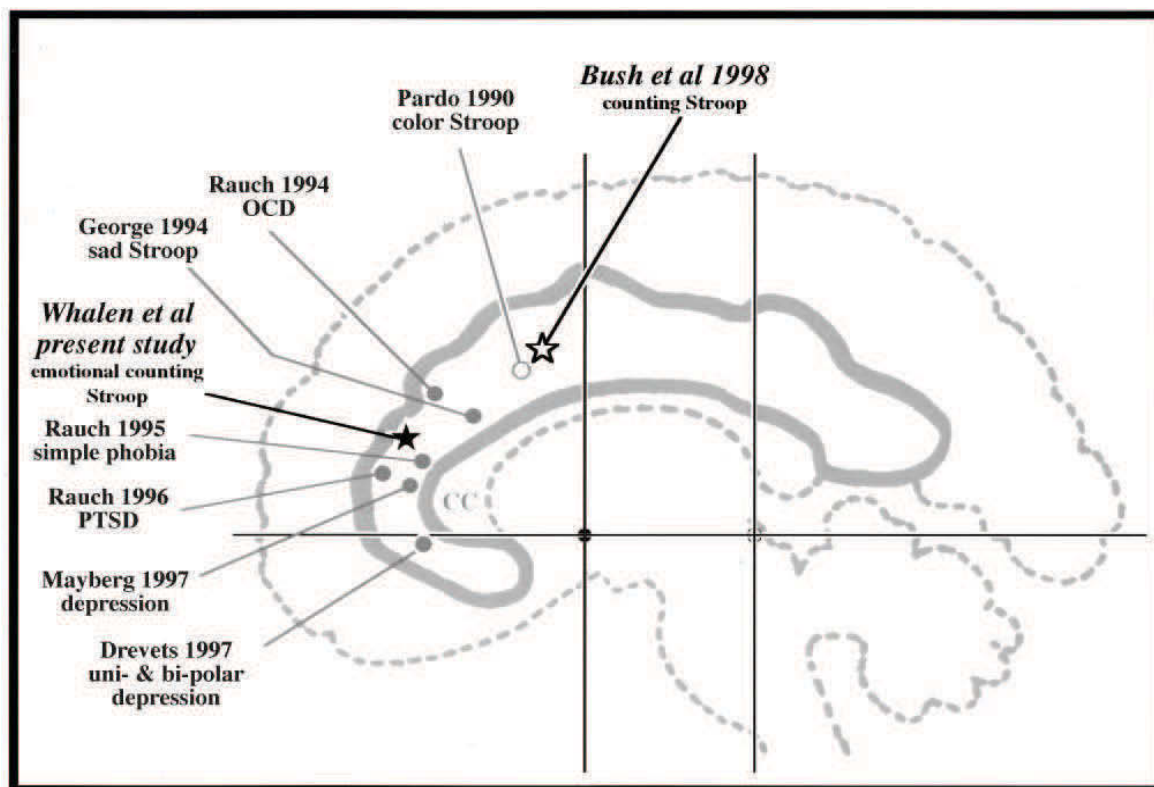
Dans les troubles dépressifs, un effet d'interférence envers les mots négatifs (i.e. relatifs à la psychopathologie dépressive) a été robustement mis en évidence (Gotlib and McCann 1984; Segal et al. 1995; Thomas et al. 1997; Dudley et al. 2002; Markela-Lerenc et al. 2006; Compton et al. 2008). Une étude récente n'a cependant pas mis en évidence de différences de vitesse de traitement entre des mots neutres et négatifs chez des sujets souffrant de trouble dépressif majeur (McNeely et al. 2008) ; néanmoins, les auteurs ont montré chez ces patients des anomalies électrophysiologiques au cours du test de Stroop, ce qui suggère que la taille de l'échantillon était insuffisante pour mettre en évidence des différences de performances.

L'usage du test de Stroop Emotionnel s'est par la suite étendu aux troubles psychotiques et bipolaires ; ces données seront présentées dans la partie ID.

I.B.2.c Bases neurales de l'interférence émotionnelle

Le développement de versions du test de Stroop Emotionnel adaptées aux techniques de neuroimagerie a permis de mieux comprendre les mécanismes neuraux sous-tendant le phénomène de l'interférence émotionnelle.

Whalen et al. (1998) ont enregistré dans un groupe de sujets sains les modifications d'intensité du signal en IRMf au cours de la réalisation de l'*Emotional Counting Stroop*. A chaque essai, un à 4 mots identiques, de valence neutre ou négative, apparaissent à l'écran ; il s'agit donc pour le sujet non pas de déterminer la couleur des mots mais de compter le nombre de mots sur l'écran et d'appuyer autant de fois sur le bouton réponse. Les résultats ont montré une activation significative de la subdivision ventrale du CCA en contraste mots négatifs vs mots neutres. En revanche, l'intensité du signal dans cette subdivision ventrale du CCA était moins importante lors de la tâche qu'au cours de la condition de repos ; cette baisse relative d'activation concernait également d'autres structures limbiques telles que l'insula et le complexe amygdalo-hippocampique. Conformément à ce résultat, Bush et al. (1998) avaient mis en évidence une inhibition de la partie ventrale du CCA au cours du *Counting Stroop*. Conjointement, les résultats obtenus par cette équipe témoignent d'une subdivision fonctionnelle du CCA en une région dorsale dite cognitive, et une région ventrale dite affective qui serait inhibée en cas de forte demande cognitive. Ces données ont été corroborées par des études en neuroimagerie auprès de diverses populations souffrant de pathologies des émotions (Rauch et al. 1994; Rauch et al. 1995; Rauch et al. 1996; Canli et al. 2004).



Schematic illustration of a representative sagittal section through the cingulate cortex depicting activation loci for the ecStroop and cStroop as well as selected emotional and cognitive studies. Studies involving emotional tasks or manipulations are represented by solid symbols, and tend to cluster in the rostral anterior cingulate affective division (ACad). Cognitive/motor tasks are represented by open symbols, and are within the more dorsal anterior cingulate cognitive division (ACcd). Highlighted in black ink are the activations from the present study within the ACad during performance of the emotional counting Stroop (ecStroop), and the within-group activation of the ACcd during performance of the cognitive counting Stroop (cStroop). Shaded in gray are selected cognitive and emotional studies referred to by first author, year of publication, and subject matter. For a more thorough presentation of cognitive versus emotional AC activation loci see Figure 6 in Bush et al (1998). CC 5 corpus callosum.

Fig.6: Subdivision fonctionnelle du CCA dans la mise en jeu de l'interférence – D'après Whalen et al. 1998

I.C TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES ET BIPOLAIRES

La schizophrénie et le trouble bipolaire sont historiquement distingués par les classifications nosographiques sur des critères épidémiologiques, sémiologiques, évolutifs et psychopathologiques. Néanmoins, de nombreuses données de la recherche clinique comme fondamentale viennent nuancer cette vision dichotomique en suggérant l'existence de dimensions cliniques et physiopathologiques en partie communes. L'exploration des déficits cognitifs et émotionnels et de leurs corrélats cérébraux contribuera certainement à mieux rapprocher ou bien distinguer ces deux pathologies.

I.C.1 Schizophrénie

I.C.1.a Aspects cliniques

Affectant 1% de la population mondiale (an der Heiden and Hafner 2000), la schizophrénie est une pathologie mentale sévère aux lourdes conséquences individuelles et sociétales (McEvoy 2007; Caqueo-Urizar et al. 2009; Rocca et al. 2009). Ce syndrome complexe qui affecte la pensée, le langage, les relations sociales et le comportement, se manifeste par trois dimensions symptomatiques: symptômes positifs, symptômes négatifs et désorganisation (American Psychiatric Association 1994) (Tableau 1). Parmi les diverses formes cliniques, la schizophrénie paranoïde, caractérisée par la prédominance des symptômes positifs, évolue plus volontiers de manière épisodique. Les patients souffrant de schizophrénie présentent d'importantes difficultés socio-familiales et de l'insertion professionnelle, majoritairement imputables aux troubles du fonctionnement cognitif (Kraus and Keefe 2007).

Des troubles du fonctionnement cognitif et des processus émotionnels ont été décrits depuis longue date chez les patients souffrant de schizophrénie. Tout en témoignant d'anomalies neuro-fonctionnelles sous-jacentes, ces troubles cognitifs ont servi de matériel à l'élaboration de modèles psychopathologiques susceptibles de mieux appréhender la complexité et l'hétérogénéité de la clinique de la schizophrénie.

A. *Symptômes caractéristiques :*

Deux ou plus des manifestations suivantes sont présentes, chacune pendant une partie significative du temps pendant une période d'un mois (ou moins quand elles répondent, favorablement au traitement) :

1. Idées délirantes
2. Hallucinations
3. Discours désorganisé (c'est-à-dire coq-à-l'âne fréquents ou incohérences)
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
5. Symptômes négatifs, par exemple, émoussement affectif, alogie, ou perte de volonté.

N.B. : un seul symptôme du critère A est requis si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations consistent en une voix commentant en permanence le comportement ou les pensées du sujet, ou si, dans les hallucinations, plusieurs voix conversent entre-elles.

B. *Dysfonctionnement social / des activités :*

Pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tel que le travail, les relations interpersonnelles, où les soins personnels sont nettement inférieurs aux niveaux atteints avant la survenue de la perturbation (ou en cas de survenue dans l'enfance ou l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnels, scolaire, ou dans d'autres activités auxquelles on aurait pu s'attendre).

C. *Durée :*

Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins six mois. Cette période de six mois doit comprendre au moins un mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent aux critère A (c.a.d., symptômes de la phase active) et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant cette période prodromique ou résiduelle, les symptômes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus de symptômes figurants dans le critère A présent sous une forme atténuée (par exemple, croyances bizarres, perception inhabituelle).

D. *Exclusions d'un trouble schizoaffectif et d'un trouble de l'humeur :*

Un trouble schizoaffectif et un trouble de l'humeur avec caractéristiques cyclothymiques ont été éliminés, soit (1) par ce qu'aucun épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active ; soit (2) parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, leur durée totale a été brève par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles.

E. *Exclusion d'une affection médicale générale / due à une substance :*

La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c'est-à-dire une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale.

F. *Relation avec un trouble envahissant du comportement :*

En cas d'antécédents de trouble autistique ou d'un trouble envahissant du développement, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si des idées délirantes ou des hallucinations prononcées sont également présentes pendant au moins un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement).

Classification de l'évolution longitudinale (ne peut s'appliquer que si au moins, une année s'est écoulée depuis la survenue initiale des symptômes de la phase active) :

Épisodique avec symptômes résiduels entre les épisodes (les épisodes sont définis par la réémergence de symptômes psychotiques manifestes) ; spécifier également si nécessaire : **avec** symptômes négatifs au premier plan.

Épisodique sans symptômes résiduels entre les épisodes

Continue (des symptômes psychotiques manifestes sont présents tout au long de la période d'observation) ; spécifier également si nécessaire : **avec** symptômes négatifs, au premier plan

épisode unique en en rémission partielle ; spécifier également si nécessaire : **avec** symptômes négatifs, au premier plan

épisode unique en rémission complète

modalité autre ou non spécifiée.

Source : Reproduit avec la permission de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition, Text Revision. Copyright © 2000 American Psychiatric Association.

Tableau 1 : critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSMIV (American Psychiatric Association 1994)

I.C.1.b Les troubles cognitifs dans la schizophrénie

Les déficits des fonctions cognitives

L'intérêt de l'étude des troubles cognitifs pour appréhender la psychopathologie de la schizophrénie est ancien. Bleuler (1911) considérait déjà les troubles attentionnels comme des éléments cliniques fondamentaux. La schizophrénie est devenue au cours des dernières décennies un des principaux objets d'étude pour la psychologie cognitive.

La majorité des études réalisées retrouvent un fonctionnement intellectuel global réduit chez les patients schizophrènes par rapport à des sujets sains (Frith 1995).

Les difficultés attentionnelles sont une anomalie centrale dans la schizophrénie (Chan et al. 2004). L'attention soutenue, l'attention sélective, mais également la capacité de contrôler l'allocation des ressources de manière flexible et adaptative semblent problématiques. De plus, les formes cliniques sont caractérisées par des profils attentionnels distincts. L'attention sélective est particulièrement déficiente dans la schizophrénie paranoïde, ce qui témoigne de plus grandes difficultés d'inhibition de l'information non pertinente. Les patients souffrant de formes non paranoïdes manifestent, pour leur part, une plus grande rigidité dans la distribution et le contrôle des ressources attentionnelles.

La majorité des travaux expérimentaux mettent en évidence des déficits de mémoire chez les patients schizophrènes, à court comme à long terme (Aleman et al. 1999). Le rappel d'information est particulièrement déficitaire en l'absence d'indices de récupération. Il ne semble pas influencé par le délai de rétention. Les capacités de reconnaissance sont relativement mieux préservées que le rappel, mais restent insuffisantes par rapport aux sujets sains. Les performances des patients sont altérées aussi bien aux tâches verbales que non verbales, suggérant un déficit global et non spécifique des processus mnésiques.

Une attention particulière est portée au dysfonctionnement de la mémoire de travail chez les patients souffrant de schizophrénie (Forbes et al. 2009). Carter et al. (1998) montrent notamment que les performances des patients schizophrènes déclinent beaucoup plus rapidement que celles des témoins dès que la demande cognitive augmente. Le déficit en mémoire de travail pourrait rendre compte des difficultés que rencontrent les patients dans la réalisation des autres tâches cognitives et, en milieu écologique, dans l'exécution des activités complexes de la vie quotidienne.

La littérature rapporte chez ces patients des anomalies des fonctions exécutives - déficits d'organisation, de planification, d'initiation, d'élaboration de concepts, de self-monitoring, d'inhibition, de flexibilité cognitive et de résolution de problèmes (Heinrichs and Zakzanis 1998; Velligan and Bow-Thomas 1999).

Troubles cognitifs dans la schizophrénie : marqueurs de trait, marqueurs d'état

Remarquablement, les troubles cognitifs des patients souffrant de schizophrénie persistent malgré la rémission des symptômes schizophréniques (Heaton et al. 2001). De nombreux travaux suggèrent que l'ampleur des déficits cognitifs est relativement indépendante de l'intensité de la symptomatologie et stable au cours du temps (Heaton et al. 2001; Galderisi et al. 2009). Il a de plus été clairement établi que les déficits sont présents dès les premiers épisodes schizophréniques ; des données récentes suggèrent, en outre, qu'ils se constitueraient en partie au cours de la période prémorbide (Mesholam-Gately et al. 2009). Néanmoins, ces troubles sont plus marquées au cours des phases aiguës, suggérant l'intervention de facteurs d'état (McGrath et al. 1997).

Cognition et psychopathologie

Le lien entre troubles cognitifs et symptômes schizophréniques reste mal connu. Certains travaux suggèrent que les symptômes négatifs sont corrélés au niveau de performance à de nombreux tests neuropsychologiques (Ventura et al. 2009). Les symptômes négatifs comme les troubles cognitifs sont à leur tour hautement prédictifs d'une altération du fonctionnement psychosocial chez les patients souffrant de schizophrénie (Green 1996). La littérature ne fournit en revanche pas d'arguments robustes en faveur d'un lien entre troubles cognitifs et symptômes positifs. Certains déficits pourraient en revanche être spécifiquement impliqués dans l'émergence ou le maintien de la symptomatologie positive. Selon Frith (1995), des défaillances dans le système de contrôle des actions volontaires (monitoring de la source) pourraient être à l'origine d'une déconnexion entre les informations perceptives afférentes consécutives à l'exécution de l'action, et l'intention d'agir ayant permis d'élaborer préalablement le plan d'action. Déconnectées des intentions, les actions en réponse aux stimuli externes sont inappropriées, se traduisant cliniquement par une désorganisation du discours et du comportement, tandis que les hallucinations acoustico-verbales et le syndrome d'influence seraient dus à un déficit de perception de ses propres intentions pour l'action volontaire.

Corrélatés cérébraux

Les données issues d'études volumétriques et anatomo-fonctionnelles chez les patients souffrant de schizophrénie montrent que les troubles cognitifs sont les manifestations d'anomalies cérébrales sous-jacentes. Un élargissement des ventricules latéraux et du troisième ventricule a été démontré de manière consistante chez les patients souffrant de schizophrénie (Shenton et al. 2001). Ces résultats, associés à l'observation d'une diminution du volume cortical, plaident en faveur d'une réduction de la quantité de tissu cérébral. Ces anomalies sont corrélées à l'intelligence globale ainsi qu'au niveau de performance à de nombreuses tâches neuropsychologiques spécifiques (Antonova et al. 2004). De nombreux travaux suggèrent qu'il existe dans la schizophrénie une réduction, voire une inversion de la latéralisation normale du cerveau humain (Shenton et al. 2001). Les structures concernées sont particulièrement impliquées dans l'activité langagière. Ainsi, le gyrus temporal supérieur et le gyrus supra-marginal gauches ont des volumes moins importants chez les sujets souffrant de schizophrénie que chez des sujets contrôles. Ces anomalies pourraient rendre compte de la pathologie du discours qui prévaut dans la symptomatologie schizophrénique (Crow 1990). Les réductions du volume du cortex préfrontal seraient particulièrement corrélées aux fonctions exécutives. De plus en plus nombreuses, les études utilisant l'imagerie fonctionnelle au cours de la mise en jeu des fonctions exécutives ont confirmé les anomalies du cortex préfrontal chez les patients souffrant de schizophrénie (Antonova et al. 2004). Les premiers résultats ont mis en évidence une diminution du débit sanguin au niveau du lobe frontal, au repos et lors de l'exécution de diverses tâches exécutives ; certaines de ses régions apparaissent particulièrement impliquées dans les troubles cognitifs des patients schizophrènes, en particulier le cortex dorsolatéral (Andreasen et al. 1997; Carter et al. 1998; Tan et al. 2007). D'autres modèles soulignent que le dysfonctionnement de l'hippocampe pourrait constituer une anomalie princeps des troubles schizophréniques (Antonova, Sharma et al. 2004; Johnson 2005). Cette structure garantit la cohérence de l'expérience vécue en permettant le traitement des informations contextuelles lors du processus de mémorisation. Chez les patients souffrant de schizophrénie, la réduction des capacités de traitement du contexte seraient à l'origine d'une utilisation inappropriée des informations en mémoire, d'une inadaptation du comportement et d'une altération du sentiment d'identité (Danion et al. 1999). Compte tenu des interactions de l'hippocampe avec le système limbique, les anomalies hippocampiques chez les patients souffrant de schizophrénie éclairent également les difficultés des patients à associer à une représentation sa composante émotionnelle, et donc à générer des états émotionnels appropriés au contexte (Johnson 2005).

I.C.1.c Troubles émotionnels dans la schizophrénie paranoïde : des anomalies encore mal connues

Aspects cliniques

La littérature psychiatrique, dès ses débuts, souligne la perturbation de la perception émotionnelle et de la production des affects dans la schizophrénie. Bleuler (1911), le premier, situe les troubles de l'affect au cœur de la clinique de la schizophrénie ; les phénomènes hallucinatoires et délirants, qui retiennent majoritairement l'attention des recherches, ne seraient que des manifestations accessoires de cette pathologie.

Sur le plan clinique, la pauvreté de l'expressivité émotionnelle des patients souffrant de schizophrénie apparaît dès les premiers temps de la rencontre. L'expérience affective est considérée comme abrasée par tout un pan de la sémiologie qui la caractérise à l'aide des termes « d'émoussement affectif », « aboulie » et « athymhormie ». L'anhédonie, ou perte de la capacité à ressentir du plaisir, a été longtemps considérée comme un marqueur trait des troubles schizophréniques (Rado 1956). Cette position mérite d'être nuancée, en premier lieu du fait de son manque de spécificité, l'anhédonie caractérisant également les états dépressifs (Katsanis et al. 1992). En outre, la pauvreté du ressenti émotionnel subjectif pourrait plus particulièrement concerner les formes de schizophrénie caractérisées par la prédominance des symptômes négatifs (Loas et al. 1996; Nkam et al. 1997). Chez les patients souffrant de schizophrénie paranoïde, les symptômes positifs pourraient émerger d'une interprétation biaisée des émotions d'autrui visant à leur attribuer une valeur de menace. Ces distorsions cognitives favoriseraient le développement d'idées délirantes de persécution (Phillips et al. 2003).

La thèse de la pauvreté de la vie émotionnelle des sujets souffrant de schizophrénie a pu naître, en partie, d'une confusion entre les notions d'expression des émotions et de ressenti émotionnel. Ces deux processus ne sont pas superposables, mais sont plutôt deux composantes de l'expérience émotionnelle que l'exploration neuropsychologique a contribué à distinguer.

Evaluation neuropsychologique de l'expérience émotionnelle subjective

La description de l'anhédonie et de l'émoussement affectif a conduit au postulat d'un vécu émotionnel pauvre.

Pour objectiver ces anomalies, la psychologie expérimentale a conçu des paradigmes d'induction émotionnelle fondés, le plus souvent, sur la présentation de films ou de photographies de valence positive ou négative ou bien sur la genèse en imagerie mentale d'une situation émotionnellement chargée (Gilet 2008). La mesure de l'intensité et de la tonalité de l'expérience émotionnelle subjective peut alors faire appel à des échelles d'auto-évaluation ou bien des mesures de paramètres physiologiques.

Les résultats de ces travaux s'accordent sur l'existence d'un ressenti émotionnel au moins équivalent à celui des sujets sains, chez les patients déficitaires comme non déficitaires (Earnst et al. 1999).

D'autres composantes du traitement des émotions sont donc probablement en cause dans les troubles de l'interactivité émotionnelle.

L'expressivité des émotions

L'hypoexpressivité des émotions est une donnée décrite depuis longtemps dans la littérature psychiatrique. Ce déficit, plus facilement observable que le ressenti émotionnel, a été confirmé par l'évaluation de la motricité faciale de patients schizophrènes par des examinateurs naïfs, ou encore par l'enregistrement électromyographique des mouvements du visage. Selon Earnst et al. (1999), ce trouble affecte tout particulièrement les patients souffrant de forme déficitaire. Or, il s'accompagne d'un ressenti émotionnel de qualité. Ce résultat met en évidence une dissociation entre ressenti et expressivité émotionnelle. De nombreux travaux désignent l'hypothèse d'un dysfonctionnement neuromoteur comme la plus à même d'expliquer la carence d'expressivité émotionnelle chez les patients schizophrènes (Alpert et al. 2000).

La reconnaissance des émotions

De multiples études s'accordent sur l'existence d'un déficit de reconnaissance des émotions dans la schizophrénie, les difficultés d'identification des émotions s'exerçant envers des stimuli de diverses modalités sensorielles. Selon l'étude d'Edwards et al. (2001), les sujets schizophrènes reconnaissent moins précisément les émotions transmises par les prosodies que ne le font les sujets sains ou souffrant de trouble affectif. Le paradigme le plus répandu explore le canal visuel. Une tâche très fréquente utilise des photographies de visages exprimant des émotions élémentaires. L'existence d'un déficit de reconnaissance des émotions faciales dans la schizophrénie est, à l'heure actuelle, solidement documentée à l'aide de cette tâche (Mandal et al. 1998). Les performances des patients schizophrènes sont inférieures à celles des sujets sains pour l'ensemble des expressions faciales, même si certaines émotions, telles que la peur ou la colère, sont particulièrement l'objet de ce déficit. Ce dernier résultat pose le problème d'un déficit unique des processus émotionnels, ou bien d'une anomalie spécifique aux différentes catégories d'émotions. Il semble que les performances des patients schizophrènes paranoïdes soient particulièrement perturbées lorsque sont présentées des émotions négatives (Kohler et al. 2003). En d'autres termes, il ne s'agirait pas tant d'un déficit de reconnaissance, que d'un biais de reconnaissance. Les patients présentent, en effet, une tendance à identifier les visages neutres comme exprimant du dégoût ou de la peur, et à sous-évaluer la présence d'une émotion positive. Ce résultat est interprétable à la lumière du modèle de Bentall et Kaney (1989) qui se fonde sur les attributions causales qu'expriment les patients pour expliquer les phénomènes de vie. Les patients présentant des idées délirantes paranoïdes ont tendance à faire des attributions externes au sujet des événements négatifs, et des attributions internes pour les événements positifs. Le pattern inverse est observé chez les patients déprimés, ce qui a permis aux auteurs de formuler l'hypothèse de structures cognitives communes aux troubles de l'humeur et à la schizophrénie. Ainsi, les patients schizophrènes paranoïdes manifesteraient, comme les sujets déprimés, une hypersensibilité aux stimuli négatifs. Il est suggéré par ailleurs que des stimuli émotionnels ambigus dans leur contenu soient interprétés comme des événements menaçants pour le sujet. La rencontre avec ces stimuli est alors vécue de manière beaucoup plus intense, des informations de valence émotionnelle faible peuvent être jugées beaucoup plus négatives qu'elles ne le sont pour des sujets sains. Les symptômes paranoïdes résulteraient donc d'une interprétation erronée de la valeur émotionnelle d'une information (Phillips et al. 2000 ; Phillips et al. 2003).

Le déficit de reconnaissance des émotions semble stable au cours de l'évolution de la pathologie et persister en période de rémission (Kerr and Neale 1993; Addington and Addington 1998; Kee et al. 2003), suggérant que ce déficit constituerait un marqueur de trait. Néanmoins, certains travaux démontrent que l'intensité de la symptomatologie, négative comme positive (Kohler et al. 2000),

pourrait également exercer une influence sur les capacités de reconnaissance des émotions (Penn et al. 2000).

Corrélatés cérébraux des déficits émotionnels

Les structures médio-temporales impliquées dans l'identification des stimuli émotionnels et dans la genèse des émotions présentent, d'après la majorité des travaux, des anomalies structurales chez les patients schizophrènes (Nasrallah et al. 1994). Des anomalies structurales de l'hippocampe et de l'amygdale sont fréquemment reportées, ainsi qu'une taille réduite de ces structures par rapport à des sujets sains (Altshuler et al. 2000).

L'imagerie fonctionnelle permet de lier ces anomalies anatomiques à la mise en jeu des mécanismes de traitement des émotions. Les études ont ainsi démontré, chez des patients schizophrènes, une hypoactivation de l'amygdale durant la visualisation de scènes aversives (Taylor et al. 2002) ou d'expressions de peur (Murphy et al. 1999). L'induction de tristesse retrouve le même résultat (Schneider et al. 1998). Les patients schizophrènes présentent également une baisse de l'activité de l'amygdale au cours d'une tâche de discrimination d'émotions faciales (Gur et al. 2002).

Dans une autre étude, le débit sanguin cérébral au niveau de l'insula antérieure, du noyau accumbens et du gyrus parahippocampique n'augmentait pas chez les patients schizophrènes au cours de la présentation d'odeurs déplaisantes, et ce malgré un ressenti émotionnel intense et approprié (Crespo-Facorro et al. 2001).

De nombreux travaux ont également décrit des anomalies structurales et fonctionnelles du cortex dorsolatéral et du cortex cingulaire antérieur, qui contribuent largement à la régulation des états émotionnels et affectifs (Andreasen et al. 1997).

En résumé, les anomalies structurales et fonctionnelles des zones importantes pour l'identification de la valeur émotionnelle positive ou négative des stimuli et pour la production d'états affectifs, en particulier l'amygdale et l'insula, peuvent rendre compte de perturbations de l'expérience émotionnelle. Il pourrait s'agir, en particulier, d'une mésinterprétation de certaines informations impliquant les fonctions cognitives et favorisant l'émergence d'idées de persécution. Les anomalies préfrontales dorsales et hippocampiques pourraient, dans un second temps, perpétuer ces symptômes affectifs.

I.C.2 Trouble bipolaire

I.C.2.a Aspects cliniques

Grave problème mondial de santé publique, le trouble bipolaire affecte entre 1% et 6,5% de la population selon les critères diagnostiques retenus (Angst and Gamma 2002). Cette pathologie se situe en 6^{ème} position en termes d'années de vie perdues et/ou vécues avec un handicap (Murray and Lopez 1996). La surmortalité des patients bipolaires, multifactorielle, s'explique notamment par un risque de suicide 12,3 fois supérieur à celui de la population générale (Angst et al. 2002). Le retentissement fonctionnel est majeur, puisque 2/3 des sujets souffrant de trouble bipolaire sont concernés par une désinsertion professionnelle tandis que les 4/5 d'entre eux décrivent une altération significative du fonctionnement familial et social. Ces anomalies du fonctionnement sont hautement corrélées à l'importance des déficits cognitifs (Martinez-Aran et al. 2007).

Classiquement, le trouble bipolaire est une pathologie cyclique de l'humeur dans laquelle des phases aiguës (dépression, manie, manie mixte, hypomanie) alternent avec des périodes de normothymie considérées comme asymptomatiques (American Psychiatric Association 1994) (Tableau 2). Cependant, certaines données cliniques, telles que la mise en évidence de symptômes hypomaniaques au cours de certains syndromes dépressifs (dépressions mixtes) (Benazzi 2001), ou encore la mise en évidence de troubles cognitifs et émotionnels persistants au cours des phases euthymiques, ont permis d'identifier des formes subsyndromiques ou atypiques de trouble bipolaire, que seule une approche dimensionnelle de la symptomatologie permettrait de reconnaître et de prendre en charge.

- A. Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée de façon anormale et persistante, pendant au moins une semaine (ou toute autre durée si une hospitalisation est nécessaire).
- B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur, au moins trois des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) ont persisté avec une intensité suffisante :
1. Augmentation de l'estime de soi ou idée de grandeur.
 2. Réduction du besoin de sommeil (p. ex., le sujet se sent reposé après seulement trois heures de sommeil).
 3. Plus grande communicabilité que d'habitude ou désir de parler constamment.
 4. Fuite des idées ou sensation subjective que les pensées défilent.
 5. Distractibilité (p. ex., l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importants ou insignifiants).
 6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
 7. Engagement excessif dans des activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (p. ex., la per-

sonne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

- C. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.
- D. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou des relations interpersonnelles, pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir les conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou bien il existe des caractéristiques psychotiques.
- E. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement) ou une affection médicale générale (p. ex., hyperthyroïdie).

N.B. : Des épisodes d'allure maniaque clairement secondaires à traitement antidépresseur somatique (p. ex., médicament, psychothérapie, photothérapie) ne doivent pas être pris en compte pour le diagnostic de trouble bipolaire I.

Source : Reproduit avec la permission de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition, Text Revision. Copyright © 2000 American Psychiatric Association.

Tableau 2a : critères diagnostiques d'un épisode maniaque

- A. Au moins cinq des symptômes suivants peuvent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

N.B. : Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection médicale générale, à des idées délirantes ou à des hallucinations non congruentes à l'humeur.

1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (p. ex., se sent triste ou vide) ou observée par les autres (p. ex., pleure). **N.B. :** Éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.
2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour tout ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex., modification du poids corporel en un mois excédant 5%), où diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. **N.B. :** chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.
4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

7. Sentiment de dévalorisation, de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

- B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte
- C. Les symptômes traduisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou une affection médicale générale (p. ex., hypothyroïdie).
- E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c.a.d. après la mort d'un être cher ; les symptômes persistent pendant plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides de dévalorisation, idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou de ralentissement psychomoteur.

Source : Reproduit avec la permission de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*, Fourth Edition, Text Revision. Copyright © 2000 American Psychiatric Association.

Tableau 2b : critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur

I.C.2.b Récente caractérisation des déficits cognitifs dans le trouble bipolaire

Dans la vision classique du trouble bipolaire, le fonctionnement intellectuel des patients était préservé. Les périodes d'euthymie étaient exemptes de toute anomalie, contrairement à la schizophrénie dont l'évolution à long terme était indubitablement déficitaire.

Le développement de la recherche sur le trouble bipolaire a remis en question cette conception. Les phases de décompensation sont caractérisées par de nettes perturbations cognitives qui semblent persister en euthymie. Néanmoins la littérature fait part de quelques résultats contradictoires, ce qui pourrait être partiellement dû à la diversité des tests utilisés et l'hétérogénéité des échantillons qui ne garantissent ni la reproductibilité ni la comparabilité des travaux. En outre, l'intérêt récent des sciences cognitives pour la cognition dans le trouble bipolaire explique le manque de données dans certains domaines d'investigation ; c'est le cas, par exemple, des habiletés visuo-spatiales dont on ne connaît pas la qualité chez les patients bipolaires en rémission. En phase aiguë, l'intensité de la symptomatologie peut représenter un obstacle majeur à la passation d'évaluations neurocognitives parfois difficiles, sollicitant de grandes ressources attentionnelles.

Déficits cognitifs dans le trouble bipolaire : marqueurs de trait, marqueurs d'état

Les troubles cognitifs sont plus marqués au cours des phases aiguës de trouble bipolaire (Martinez-Aran et al. 2004a). De nombreux arguments cliniques (ralentissement ou hyperactivité psychomotrice, distractibilité, troubles du contrôle des impulsions, désinhibition comportementale, conscience limitée des troubles) témoignent de l'existence de déficits cognitifs sous-jacents. D'après la revue de Quraishi and Frangou (2002), les différents aspects des fonctions exécutives (la mémoire verbale, l'attention sélective et soutenue, la fluence catégorielle et verbale, les habiletés visuo-motrices et spatiales et, selon les études, le fonctionnement intellectuel global) sont déficitaires au cours des phases maniaques comme dépressives par rapport à des sujets sains.

Les performances neurocognitives pourraient varier en fonction de la nature de l'état thymique. Ainsi, l'utilisation du *Continuous Performance Test* (Rosvold et al. 1956) a permis de montrer de manière consistante un déficit d'attention soutenue chez les patients souffrant de trouble bipolaire en phase aiguë. Plus spécifiquement, Sax et al. (1995) ont observé chez les patients maniaques une réponse impulsive se traduisant par de nombreuses erreurs de commission ; en revanche, les

patients déprimés sont caractérisés par un excès d'erreurs d'omission (Brand and Jolles 1987). Par la suite, la mise en évidence d'une persistance de ce déficit en euthymie suggère qu'il serait à la fois un marqueur de trait et d'état (Clark and Goodwin 2004).

Si le fonctionnement intellectuel global des patients souffrant de trouble bipolaire semble préservé, de nombreux travaux ont permis d'identifier la persistance de déficits à distance des épisodes aigus, suggérant qu'il s'agirait d'un marqueur de trait. Deux méta-analyses ont confirmé l'existence de troubles cognitifs chez des patients bipolaires euthymiques, principalement dans les domaines de la mémoire et de l'apprentissage verbaux, des fonctions exécutives (fluence catégorielle, inhibition, abstraction, flexibilité cognitive), de la vitesse de traitement et de l'attention (Robinson et al. 2006; Torres et al. 2007). Après rémission d'un premier épisode thymique, des déficits cognitifs sont déjà mesurables et susceptibles de perdurer. Nehra et al. (2006) ont montré que des patients bipolaires au décours d'un premier épisode thymique présentaient au moins autant de déficits cognitifs que des patients ayant expérimenté plusieurs rechutes. Néanmoins, la neurotoxicité des épisodes thymiques pourrait contribuer à une aggravation progressive du déficit, essentiellement dans les suites d'épisodes de polarité maniaque (Martinez-Aran et al. 2004b).

Les fonctions cognitives sont-elles mieux préservées dans le trouble bipolaire que dans la schizophrénie ?

La majorité des travaux suggère que les patients bipolaires présentent des déficits moins importants que les patients schizophrènes. Les mesures de quotient intellectuel seraient supérieures à celles des sujets schizophrènes tandis que l'ensemble des domaines cognitifs explorés seraient mieux préservés, en euthymie comme en phase aiguë (Quraishi and Frangou 2002; Bearden et al. 2001). À l'aide de la batterie MATRICS permettant une exploration exhaustive des différents domaines cognitifs, Schretlen et al. (2007) ont comparé le fonctionnement neuropsychologique de 106 patients schizophrènes, 66 patients bipolaires et 316 sujets contrôles. Les deux groupes de patients, qui ont été inclus en rémission, présentaient des performances inférieures à celles des témoins. En comparant les performances des deux groupes cliniques, les auteurs ont montré que les patients bipolaires présentaient des déficits cognitifs semblables à ceux des patients schizophrènes d'un point de vue qualitatif, mais d'intensité moins prononcée. Plus récemment, Zanelli et al (2010) ont comparé les performances de 65 patients schizophrènes, 37 patients bipolaires, 39 patients souffrant de trouble dépressif, 46 patients présentant un trouble psychotique non schizophrénique et 177 sujets contrôles à une batterie de tests neuropsychologiques. Les patients ont été recrutés au cours de leur premier épisode aigu. Si tous les groupes de patients présentaient des performances altérées

dans l'ensemble des domaines explorés, les déficits chez les patients schizophrènes étaient plus sévères que ceux des patients bipolaires.

En revanche, d'autres auteurs soutiennent que les fonctions exécutives pourraient se distinguer des autres domaines cognitifs en étant plus particulièrement perturbées dans le trouble bipolaire. Verdoux et Liroux (2000) ont ainsi montré que si les patients souffrant de schizophrénie présentaient des déficits mnésiques plus prononcés que les patients bipolaires, leurs résultats aux tests évaluant les fonctions exécutives étaient comparables à ceux des bipolaires. L'altération des fonctions exécutives pourrait être particulièrement manifeste au cours des phases aiguës de trouble bipolaire, notamment en phase maniaque ; le niveau de performances des patients maniaques rejoindrait alors celui des patients schizophrènes (Morice et al. 1990).

Certaines données essentielles suggèrent enfin que les troubles cognitifs pourraient être plus précisément associés à la présence de symptômes psychotiques. Albus et al (1996a) ont montré que le fonctionnement cognitif des patients bipolaires sans caractéristiques psychotiques était comparable à celui de sujets témoins issus de la population générale, tandis que les performances des patients bipolaires avec caractéristiques psychotiques rejoignaient celui des patients schizophrènes, ce qui suggère l'implication du processus psychotique dans les perturbations du fonctionnement cognitif.

Corrélatés cérébraux

La majorité des études en neuroimagerie structurale n'ont pas mis en évidence de différence de volume cérébral total entre les patients souffrant de troubles bipolaires et les sujets sains. En revanche, des différences de volume ont été mises en évidence au niveau de structures corticales et méso-limbiques impliquées dans le contrôle exécutif, les processus attentionnels et le traitement des émotions, telles que le cortex préfrontal, notamment dans sa portion subgénuaire, et le complexe amygdalo-hippocampique (Strakowski et al. 2002). Certaines de ces anomalies sont corrélées aux déficits observés à des tâches neuropsychologiques (Sax et al. 1999; Brooks et al. 2006). Bearden et al. (2001) ont ainsi montré que les déficits à des tâches requérant un traitement rapide de l'information ou l'implication des processus attentionnels étaient corrélés aux hyperintensités de la substance blanche dans le cortex frontal. Ces anomalies structurales pourraient être présentes dès le début de la maladie, voire en précéder les premières manifestations symptomatiques. D'autres, à l'inverse, pourraient favoriser l'altération des fonctions cognitives au cours du temps chez les patients bipolaires, expliquant l'association entre le nombre d'épisodes et les performances

neuropsychologiques. Ainsi, les patients dont l'histoire clinique est ponctuée de multiples rechutes thymiques présentent un élargissement ventriculaire significativement plus important que les patients évalués au cours de leurs premiers épisodes (Strakowski, et al. 2002).

Les données de la neuroimagerie fonctionnelle confortent l'hypothèse d'un dysfonctionnement préfronto-subcortical (striatum, thalamus) et des structures limbiques connectées (Strakowski et al. 2005). L'étude des variations du métabolisme cérébral au cours des phases aiguës devrait permettre de mieux comprendre le mécanisme de la dérégulation des affects. Plusieurs études en imagerie fonctionnelle au cours des états dépressifs ont décrit une hypoactivation du cortex préfrontal dans ses parties dorsolatérale, subgénuaire, cingulaire antérieure et médiale. Blumberg et al. (2003) ont cependant observé que l'activation des cortex dorsolatéral et cingulaire antérieur diminuait, alors que celle du cortex préfrontal ventral augmentait. Le phénomène inverse pourrait s'observer dans la manie (Blumberg et al. 1999; Blumberg et al. 2000). Comme les anomalies volumétriques, les perturbations fonctionnelles pourraient être présentes dès les stades les plus précoces de la maladie, telles que celles affectant le cortex préfrontal subgénuaire, le striatum et l'amygdale, tandis que d'autres perturbations, notamment celles retrouvées au niveau du vermis cérébelleux ou des ventricules latéraux, pourraient progresser au fil des épisodes et témoigner de l'évolution de la maladie (Strakowski et al. 2005)

I.C.2.c Troubles des émotions: au cœur de la clinique et de la physiopathologie du trouble bipolaire

Aspects cliniques

L'humeur, ou thymie, peut être définie comme « la disposition affective de base qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable oscillant entre les deux pôles extrêmes du plaisir et de la douleur » (Delay 1961).

La manie et la dépression ont été longtemps considérées comme les deux pôles d'un axe unidimensionnel de perturbation thymique, ce que reflète l'utilisation du terme « bipolaire ». L'exaltation thymique du patient maniaque (jovialité ludique, euphorie morbide, présentation extravagante, contact hypersyntonie), est le pendant de la tristesse de l'humeur dépressive (vécu globalement pessimiste avec de nombreux sentiments d'insatisfaction, de dévalorisation, et douleur morale caractérisée par la tonalité désagréable de l'affect). Les symptômes de la manie et de la dépression comprennent, au premier plan, des manifestations de la tonalité des émotions.

Classiquement, une tristesse pathologique et une anhédonie caractérisent les états dépressifs, tandis qu'une exaltation, une euphorie ou une irritabilité sont au cœur de la manie. D'autres états émotionnels pathologiques peuvent être présents dans les épisodes maniaques comme dépressifs, tels que l'anxiété ou la labilité émotionnelle.

Au-delà de cette vision « bipolaire » de la maladie, la description de plus en plus fréquente de formes mixtes (manie mixte, manie dysphorique, dépression agitée, dépression mixte) suggère, d'une part, d'appréhender les perturbations de l'humeur non sur un plan catégoriel, mais dimensionnel. Dans cette perspective, la perturbation des émotions représente une dimension pathologique de l'humeur, au même titre que la motivation, les cognitions, la sensorialité et la motricité (Henry et al. 2008a). D'autre part, l'altération de la tonalité des émotions ne parvient pas à caractériser la diversité des états mixtes, aussi convient-il d'appréhender la pathologie des émotions non sur un versant qualitatif, mais quantitatif (Henry et al. 2007a). Ainsi, une hyperréactivité émotionnelle serait au cœur même de la maladie bipolaire. Evidente en état maniaque (Henry et al. 2003) et dans certaines formes de dépression bipolaire (Henry et al. 2007b), sa persistance en période d'euthymie traduit une instabilité émotionnelle persistante, susceptible de favoriser les rechutes thymiques lorsque survient un événement de vie stressant (Henry et al. 2008b).

L'existence de cette hyperréactivité émotionnelle a pu être objectivée à l'aide de paradigmes d'induction émotionnelle.

Exploration neuropsychologique de l'expérience émotionnelle subjective

Compte tenu de la prédominance des difficultés de régulation des émotions dans la clinique des troubles bipolaires, il est plutôt surprenant que la littérature soit relativement pauvre au sujet de l'exploration neuropsychologique de l'expérience émotionnelle dans cette pathologie. Néanmoins, des techniques d'induction émotionnelle ont été utilisées afin d'apprécier l'intensité et la qualité du ressenti émotionnel chez des patients souffrant de troubles bipolaires. M'Bailara et al. (2009) ont comparé les réponses subjectives et électrophysiologiques de patients normothymiques et de sujets contrôles à la présentation d'images de tonalité positive, négative et neutre. Il n'y avait pas de différence entre les groupes concernant l'auto-évaluation de l'intensité et de la tonalité des images positives et négatives. En revanche, les patients souffrant de trouble bipolaire accordaient une valence et une intensité émotionnelles plus importantes aux images neutres que ne le faisaient les sujets contrôles. En outre, l'enregistrement du *startle reflex* a montré une plus grande amplitude du clignement chez les patients bipolaires en réponse aux images neutres. Cette propension des

patients bipolaires à accorder une valeur émotionnelle à des événements neutres pourrait être impliquée dans leur sensibilité aux événements de vie (Paykel 2003).

Malhi et al. (2004a, 2004b) ont utilisé auprès de patients bipolaires en phase aiguë et de sujets contrôles une technique d'induction émotionnelle fondée sur la présentation visuelle de scènes commentées sensées induire une émotion positive ou négative ou bien ne pas susciter de réaction affective. Bien que les résultats n'aient pas montré de différence entre les patients et les témoins quant à l'intensité du ressenti émotionnel, l'enregistrement simultané de l'activité du signal en IRM fonctionnelle a clairement mis en évidence que la production des émotions sollicitait des structures neurales différentes en fonction de la présence ou pas d'un trouble bipolaire, mais également en fonction de la polarité de la phase thymique.

L'expressivité des émotions

Cet aspect de l'expérience émotionnelle est aussi le témoin d'un paradoxe entre l'ampleur des signes cliniques et la pauvreté de la littérature scientifique dans le domaine de la neuropsychologie des émotions. Greden et al. (1986) ont enregistré l'activité des muscles faciaux dans des groupes de patients souffrant de dépression et de sujets sains, au cours d'un paradigme d'imagerie mentale affective. Les résultats de l'enregistrement électromyographique distinguaient clairement les patients souffrant de trouble de l'humeur endogène (i.e., de dépression unipolaire et bipolaire) des patients souffrant de dépression réactionnelle et des sujets sains ; en particulier, l'activité des muscles corrugateurs au cours de l'expression de la joie et de la tristesse y était, en valeur absolue, plus importante.

La reconnaissance des émotions

Par rapport à des contrôles sains, les patients déprimés présentent un déficit global de reconnaissance des émotions fondamentales (Feinberg et al. 1986; Gur et al. 1992; Persad and Polivy 1993; George et al. 1998), en particulier de la joie et de la tristesse (Rubinow and Post 1992).

Les études menées auprès de patients maniaques suggèrent, également, l'existence d'un déficit d'identification des émotions faciales par rapport à des sujets sains (Lembke and Ketter 2002; Getz et al. 2003).

Bozikas et al. (2006) ont clairement démontré que les patients bipolaires euthymiques présentaient des déficits à une tâche d'appariement de visages émotionnels par rapport à un groupe de sujets sains, et ce en l'absence de tout déficit de reconnaissance de l'identité faciale. De plus, les déficits

retrouvés n'étaient pas corrélés aux symptômes résiduels ; ce dernier résultat serait en faveur de l'hypothèse d'un marqueur de trait de la maladie.

Néanmoins, la mise en évidence de meilleures performances au cours des phases de rémission qu'au cours des états maniaques plaide en faveur d'une aggravation des troubles en phase d'état (Lembke and Ketter 2002).

Corrélats cérébraux des déficits émotionnels

Le trouble bipolaire est associé à un accroissement de la taille des structures limbiques, en particulier l'amygdale et le noyau caudé (Strakowski et al. 1999). Une diminution du volume des cortex préfrontal et subgénéral par rapport à des sujets sains est un autre résultat consistant (Drevets et al. 1997)

En phase dépressive, la présentation d'un stimulus aversif après induction de tristesse s'accompagne d'une réduction du métabolisme au niveau du cortex préfrontal latéral, mais d'une augmentation au niveau du cortex cingulaire antérieur et de l'insula (Krüger et al. 2003).

L'exploration fonctionnelle des corrélats cérébraux des processus émotionnels chez les patients maniaques est encore peu documentée. Néanmoins, des résultats intéressants émergent des études menées au cours de tests des fonctions exécutives : on observe une hypoactivité du cortex préfrontal, mais une hyperactivité du cortex cingulaire antérieur et du striatum ventral corrélée à l'intensité de la manie (Blumberg et al. 2000; Rubinsztein et al. 2001). Ces résultats pourraient refléter une tendance, chez ces patients exécutant correctement les tâches, à devoir fournir des efforts particuliers pour réguler leurs comportements affectifs (Phillips et al. 2003).

D'une manière similaire, une hypoactivation du cortex préfrontal contraste avec une hyperactivation des structures limbiques sous-corticales chez des patients en euthymie en réponse à des expressions faciales de peur (Yurgelun-Todd et al. 2000).

L'ensemble de ces données suggère, d'une part, une hypersensibilité du système ventral d'identification des émotions et de production des états affectifs ; d'autre part, un déficit du système dorsal de régulation du comportement émotionnel. Ces anomalies neurofonctionnelles pourraient être à l'origine de certains symptômes spécifiques des phases dépressives et maniaques, en particulier la labilité thymique et émotionnelle et la distractibilité.

I.D INTERFERENCE DANS LES TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES ET BIPOLAIRES

I.D.1 Mesure de l'interférence avec le Test de Stroop Couleur

I.D.1.a Interférence au test de Stroop dans la Schizophrénie

L'effet d'interférence dans les versions carte et informatisée du test de Stroop

L'importance des déficits attentionnels dans la schizophrénie (Chan et al. 2004) justifie l'intérêt que suscite le test de Stroop dont l'utilisation s'est largement développée depuis une cinquantaine d'années.

De nombreux travaux ont utilisé la version carte du test de Stroop Couleur pour comparer l'effet d'interférence chez des patients schizophrènes à celui mesuré chez des sujets dépourvus de pathologie psychiatrique. Dans cette version, les sujets doivent dénommer la couleur de tous les stimuli d'une carte « incongruente » (noms de couleur imprimés avec une encre de couleur différente) et d'une carte contrôle, dite carte « couleur » (motifs colorés), le plus rapidement et précisément possible. L'analyse des temps de réponse témoigne des difficultés cognitives des patients schizophrènes qui présentent des réponses plus lentes que les témoins dans l'ensemble des conditions du test (Purdon 1998). Si ce phénomène est unanimement constaté, son interprétation soulève, d'un point de vue méthodologique, la question de la condition contrôle : l'analyse de l'effet d'interférence ne peut se fonder sur la seule évaluation des temps de réponse à la condition incongruente, elle nécessite de calculer l'index d'interférence en retranchant le temps de réponse à la condition contrôle du temps de réponse à la condition incongruente. Le calcul de l'index d'interférence a permis de confirmer que les patients souffrant de schizophrénie présentaient un effet d'interférence bien plus important que celui des sujets témoins (Wapner and Krus 1960; Abramczyk et al. 1983; Brebion et al. 1996; Hanes et al. 1996; McGrath et al. 1997). Cette propension à l'interférence a été identifiée tant chez les patients souffrant de forme chronique de schizophrénie que dans les suites d'un premier épisode schizophrénique (Albus et al. 1996b).

Ce résultat n'a en revanche pas été confirmé à l'aide des versions informatisées du test de Stroop qui impliquent le traitement des stimuli un par un lors de leur apparition sur l'écran. Des études utilisant cette version chez des patients schizophrènes ont montré une augmentation de l'effet de facilitation par rapport aux témoins mais pas de différence concernant l'effet d'interférence (Perlstein et al. 1998; Barch et al. 1999; Chen et al. 2001; Henik et al. 2002). En revanche, certains de ces travaux ont montré que les patients schizophrènes faisaient plus d'erreurs dans la condition incongruente que les sujets témoins (Perlstein et al. 1998; Barch et al. 1999). L'hétérogénéité des populations sélectionnées pourrait expliquer ces divergences. Ainsi, Carter et al. (1993) ont montré qu'une augmentation de l'effet de facilitation caractérisait les formes désorganisées de schizophrénies, tandis que les sujets souffrant de schizophrénie paranoïde présentaient, eux, une augmentation de l'effet d'interférence.

Les deux versions du test de Stroop pourraient solliciter les ressources attentionnelles à des degrés différents. Ainsi, le traitement des stimuli dans la version carte des tests de Stroop requière non seulement d'inhiber la dimension non pertinente du stimulus, mais également d'inhiber l'influence potentielle de la couleur et du contenu sémantique des stimuli adjacents (Boucart et al. 1999). Les versions cartes seraient, ainsi, plus sensibles pour la mise en évidence du phénomène d'interférence.

Effet Stroop et psychopathologie schizophrénique

Le lien entre l'interférence au test de Stroop et les symptômes schizophréniques reste mal compris. Cette question a fait l'objet de bien peu de travaux, et leurs résultats sont contradictoires.

Les résultats de Buchanan et al. (1994) suggèrent que l'augmentation de l'interférence concernerait les formes déficitaires, et non les formes productives, de schizophrénie. Ces résultats sont venus confirmer la mise en évidence d'une corrélation entre les performances des patients schizophrènes à la condition incongruente et l'intensité des symptômes négatifs (Liddle and Morris 1991). Cependant, dans cette dernière étude, les performances étaient également corrélées au syndrome de désorganisation. Ce lien entre interférence et désorganisation avait été démontré dans des travaux antérieurs (Liddle et al. 1992; Moritz et al. 2001); d'un point de vue clinique, la production de pensées, de discours, de comportements, voire d'affects, sans adéquation au contexte, serait secondaire à la sélection d'informations non pertinentes ou à l'intrusion de représentations inappropriées. Penn et al. (1994) n'ont en revanche pas retrouvé de corrélation entre l'interférence chez les patients souffrant de schizophrénie et la symptomatologie, ni positive, ni négative.

Effet des médicaments psychotropes sur l'effet d'interférence

Facteur limitant commun à toutes les recherches en psychiatrie, la prescription des traitements psychotropes, notamment neuroleptiques, pourrait exercer un effet sur la mise en jeu de l'inhibition et l'expression du phénomène d'interférence. Néanmoins, la majorité des travaux ayant mesuré l'interférence au test de Stroop dans des groupes de patients schizophrènes n'ont montré aucun impact du traitement neuroleptique sur l'interférence dans ces populations (Salo et al. 1997; Chen et al. 2001; Henik et al. 2002).

1.D.1.b Interférence au test de Stroop dans le trouble bipolaire

L'effet Stroop a été moins étudié dans le trouble bipolaire que dans la schizophrénie. L'intérêt tardif pour les fonctions cognitives dans cette pathologie explique, pour une part, l'insuffisance de la littérature en la matière. En outre, si le déficit d'inhibition a inspiré l'élaboration de modèles cognitifs de la schizophrénie, son influence dans le trouble bipolaire est moins claire ; en effet, l'impact du déficit d'inhibition dans l'expression du trouble bipolaire a essentiellement été abordé du point de vue comportemental et affectif, en particulier au cours des états maniaques (Adida et al. 2008).

Les données disponibles sont issues, pour la plupart, d'études du fonctionnement neuropsychologique global fondées sur l'usage de batteries d'évaluation de multiples fonctions cognitives. Par rapport à la schizophrénie, le trouble bipolaire n'a que peu fait l'objet d'études spécifiques sur l'effet Stroop et ses corrélats cliniques.

De nombreuses études ont néanmoins permis de montrer que les patients souffrant de trouble bipolaire présentaient une augmentation de l'effet d'interférence au test de Stroop par rapport à des sujets sains (Krabbendam et al. 2000; Zubieta et al. 2001; Cavanagh et al. 2002; Altshuler et al. 2004; Dixon et al. 2004; Gruber et al. 2004; Martinez-Aran et al. 2004a; Martinez-Aran, Vieta et al. 2004b; Zalla et al. 2004; Balanza-Martinez et al. 2005; Kravariti et al. 2009). Les méta-analyses de Robinson et al. (2006) et Torres et al. (2007) du fonctionnement neuropsychologique des patients bipolaires en euthymie ont déterminé pour les déficits au test de Stroop une taille d'effet modérée ($d=0,63$ et $d=0,71$, respectivement). Ainsi, la propension à l'interférence serait un marqueur de trait du trouble bipolaire. Confirmant cette hypothèse, certaines études ont montré que les performances mesurées chez des patients en phase maniaque (McGrath et al. 1997) et dépressive (Trichard et al. 1995) ne s'amélioraient pas au cours du temps, tandis que l'intensité des symptômes diminuait.

Néanmoins, d'autres travaux suggèrent que le déficit d'inhibition pourrait être accentué au cours des phases aiguës (Martinez-Aran et al. 2004a), en particulier en phase maniaque (Dixon et al. 2004).

La majorité des travaux précités n'est pas parvenue à mettre en évidence de corrélation entre les performances au test de Stroop et les scores obtenus aux échelles cliniques. L'interférence dans le trouble bipolaire semble donc relativement indépendante de la symptomatologie.

En revanche, le déficit au test de Stroop est tout particulièrement corrélé à l'altération du niveau de fonctionnement (Martinez-Aran et al. 2007).

I.D.2 Mesure de l'interférence émotionnelle avec le test de Stroop Emotionnel

I.D.2.a Schizophrénie paranoïde

L'usage du test de Stroop Emotionnel s'est initialement orienté vers la mesure des biais émotionnels chez les patients souffrant de troubles anxieux et dépressifs. La mise en évidence de biais envers les préoccupations spécifiques des sujets et la potentielle implication de ces biais dans le développement et le maintien de la symptomatologie ont conduit certaines équipes à formuler l'hypothèse que des biais pourraient être impliqués dans la genèse des idées de persécution chez les patients souffrant de troubles psychotiques.

La première étude publiée a comparé les performances de patients souffrant d'idées délirantes de persécution, de patients déprimés non psychotiques et de sujets témoins à une version du test de Stroop Emotionnel comprenant quatre conditions : non-mots, mots émotionnellement neutres, mots de thème dépressif et mots menaçants faisant référence aux idées de persécution dits mots « paranoïdes » (Bentall and Kaney 1989). Les patients souffrant de symptômes délirants avaient des temps de réaction et des index d'interférence dans la condition paranoïde plus élevés que les sujets des autres groupes, ce qui traduit un biais attentionnel envers le matériel spécifiquement menaçant.

D'autre part, les auteurs ont rapporté une corrélation entre l'interférence envers les mots paranoïdes et l'intensité des idées délirantes.

A l'aide d'un test similaire, Fear et al. (1996) ont également observé chez un groupe de patients délirants un biais spécifique envers les mots relatifs au thème de persécution.

Dans une étude ultérieure, il a été démontré que les patients souffrant de délire paranoïde prenaient plus de temps pour nommer les mots émotionnels négatifs et positifs que les sujets contrôles, ce qui semble démontrer que la valence émotionnelle des stimuli influence les processus cognitifs impliqués dans la psychose (Kinderman 1994). Cependant, le test utilisé ne comprenait pas de mots paranoïdes, cette étude n'a donc pas pu démontrer de biais envers les mots émotionnels relatifs à la psychopathologie spécifique. L'existence de tels biais a été démontrée dans une étude ultérieure, où le test incluait cette fois des mots menaçants (Kinderman et al. 2003).

Enfin, une étude récente a comparé les performances de patients schizophrènes et de sujets sains à un test de Stroop Emotionnel incluant des mots neutres, négatifs et positifs. Les résultats ont montré un ralentissement général des performances des patients dans toutes les conditions, mais pas de différence entre les groupes en termes d'interférence émotionnelle : les deux groupes étaient plus lents dans les conditions émotionnelles que dans la condition neutre (Demily et al. 2010). Cependant, les auteurs ont employé une version informatisée du test de Stroop Emotionnel qui pourrait être moins sensible que les versions cartes à la présence de psychopathologie (Boucart et al. 1999).

Au total, les données concernant les manifestations de l'interférence émotionnelle dans la schizophrénie paranoïde restent limitées ; ses corrélats cliniques, en particulier, restent mal connus. La majorité des études ont inclus des patients souffrant de délire paranoïde mais pas exclusivement des patients schizophrènes, alors que l'étude de l'effet d'interférence au Stroop Couleur et de son impact sur certains symptômes positifs, tels que la désorganisation, concernent exclusivement la schizophrénie. Les Stroop Emotionnels, enfin, varient selon les études et n'offrent pas tous les possibilités d'explorer les biais émotionnels envers la psychopathologie spécifique.

1.D.2.b Trouble bipolaire

Il est assez surprenant que peu d'études se soient efforcées d'explorer les biais émotionnels chez les patients souffrant de trouble bipolaire alors que la présence de troubles des émotions et de l'attention a été largement démontrée et que nombre des manifestations symptomatiques

traduisent l'existence d'un déficit d'inhibition et de contenance émotionnelle. Dans le domaine des troubles de l'humeur, la psychologie cognitive s'est initialement focalisée sur l'individualisation des biais dans la dépression endogène, avec comme objectif d'identifier l'implication des biais négatifs dans la symptomatologie et de déterminer si ces anomalies pouvaient servir de base à l'élaboration de techniques spécifiques de thérapie cognitive. L'extension de ce travail à la maladie bipolaire est née de l'application des approches psychothérapeutiques à cette pathologie, qui s'est trouvée nettement différenciée du champ des psychoses ; en témoigne l'abandon du terme de « psychose maniaco-dépressive ».

L'hypothèse psychopathologique ayant sous-tendu les premières recherches de biais émotionnels chez des patients maniaques et hypomaniaques est celle de la manie comme mécanisme de défense contre la dépression. C'est en discutant ce cadre théorique que Bentall et Thompson (1990) puis French et al. (1996) ont décrit, dans des populations subcliniques présentant des traits hypomaniaques, des biais envers des mots négatifs à un test de Stroop Emotionnel incluant des mots neutres, négatifs et positifs. Dans une étude ultérieure utilisant un matériel similaire, il a été mis en évidence que les patients souffrant de trouble bipolaire de type 1 en phase maniaque comme dépressive présentaient une augmentation du temps de réponse envers les mots négatifs et positifs par rapport aux mots neutres, mais que seule la dénomination des mots négatifs générait une interférence significative (Lyon et al. 1999). Aucune de ces études n'a mis en évidence de corrélation entre ces biais émotionnels et l'intensité de la symptomatologie dépressive. A l'inverse, Kerr et al. (2005) n'ont pas pu mettre en évidence d'interférence émotionnelle chez des patients bipolaires en phase aiguë et en euthymie, pas plus que dans les deux autres groupes qui incluaient des patients souffrant de dépression unipolaire et des sujets sains. Cependant, les auteurs ont mis en évidence un allongement des temps de réponse dans toutes les conditions dans les groupes psychiatriques ; cette donnée souligne la nécessité de contrôler les temps de réponse dans la condition neutre pour l'évaluation de l'interférence émotionnelle (Williams and Broadbent 1986).

Les études restent donc peu nombreuses, et n'ont pas à ce jour permis de mettre en évidence de biais envers les mots positifs chez les patients maniaques. Néanmoins, il est, à ce stade, intéressant de citer l'étude de Gotlib et al. (2005) qui a observé un biais envers des mots de type « maniaques-irritables » chez des enfants de patients souffrant de trouble bipolaire. Ce résultat est consistant avec la mise en évidence de l'indépendance des biais émotionnels vis-à-vis de la symptomatologie et suggère que l'interférence émotionnelle pourrait constituer un marqueur de trait du trouble bipolaire.

I.E SYNTHÈSE DE LA PREMIÈRE PARTIE

La caractérisation des troubles cognitifs et émotionnels est devenue une approche incontournable en psychiatrie tant par sa contribution à la compréhension de leur physiopathologie qu'à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Le déficit d'inhibition est un dysfonctionnement transnosographique en psychiatrie dont les manifestations cliniques s'avèrent bien souvent problématiques. L'importance de ce déficit a pu être largement démontrée dans ses aspects cognitifs à l'aide du test de Stroop Couleur qui mesure le phénomène d'interférence en mettant en jeu deux dimensions en compétition d'un même stimulus ; traditionnellement, un nom de couleur est imprimé avec une encre de couleur différente. Une augmentation de l'effet d'interférence à la version carte de ce test a été mise en évidence dans la schizophrénie et le trouble bipolaire, deux pathologies qui partagent des dimensions cliniques et physiopathologiques. Les travaux réalisés dans ce domaine n'ont cependant pas permis de préciser la nature des corrélats cliniques de cette propension à l'interférence. Dans les troubles schizophréniques, le phénomène de l'interférence a été associé tantôt aux symptômes négatifs, tantôt aux symptômes positifs, notamment la désorganisation ; dans d'autres cas, aucune corrélation n'a été observée. Ce dernier résultat semble s'appliquer au trouble bipolaire, où les troubles cognitifs dans leur ensemble semblent corrélés à une altération du niveau de fonctionnement mais à aucun symptôme spécifique. Dans le trouble bipolaire, l'indépendance du déficit par rapport à la symptomatologie et la persistance de ce déficit en euthymie suggèrent que l'interférence pourrait constituer un marqueur de trait.

La version émotionnelle du test de Stroop, ou test de Stroop Emotionnel, permet d'explorer l'influence de la valence émotionnelle des stimuli sur la mise en jeu de l'interférence. Le phénomène mesuré, l'interférence émotionnelle, est l'une des manifestations des interactions complexes entre émotions et cognitions. Son appréhension dans les troubles schizophréniques et bipolaires est légitime compte tenu de l'importance des troubles émotionnels à l'œuvre dans ces pathologies. Les résultats obtenus auprès des patients souffrant de schizophrénie suggèrent l'existence d'un biais envers les mots « paranoïdes », c'est-à-dire relatifs aux idées de persécution spécifiques du délire paranoïde. D'autres travaux ont néanmoins mis en évidence des biais envers des mots négatifs, ce qui plaiderait pour l'existence d'une réactivité des processus d'attention et d'inhibition aux informations de nature émotionnelle qu'elle qu'en soit la valence. Dans le trouble bipolaire, les patients en phase maniaque et dépressive présentent un effet d'interférence envers les mots de valence émotionnelle négative, mais la mise en évidence récente d'un biais envers les mots relatifs à la manie chez des apparentés de patients bipolaires invite à approfondir les explorations.

Un certain nombre de considérations d'ordre méthodologique s'imposent. Premièrement, les études restent peu nombreuses, essentiellement dans le trouble bipolaire où l'intérêt suscité par les fonctions cognitives est bien plus récent que cela fut le cas pour la schizophrénie. L'hétérogénéité des populations recrutées pose évidemment problème. Les particularités cliniques et psychopathologiques des différents sous-types de schizophrénie constituent des tableaux très différents et la comparabilité des déterminants cognitifs et émotionnels sous-jacents n'est pas forcément garantie. Dans le trouble bipolaire, notamment dans le domaine du Stroop Emotionnel, les groupes étudiés diffèrent, certains travaux ayant par exemple fait appel à des populations sub-cliniques et non à des patients ayant développé la maladie. Il est également indispensable de repenser la nature des tests utilisés. Si le test de Stroop est désormais utilisé dans des versions standardisées et largement validées, les versions du test de Stroop Emotionnel sont en revanche variables d'une étude à l'autre et n'ont en général pas subi de procédure de validation rigoureuse. Au-delà de l'impératif de contrôler les paramètres orthographiques et sémantiques, le choix des mots employés est fondamental et doit être adapté aux hypothèses et aux populations étudiées. Enfin, le manque de spécificité des échelles cliniques utilisées pourrait être impliqué dans les difficultés à mettre à évidence des corrélats cliniques de l'effet d'interférence.

Comme nous l'avons exposé préalablement, les troubles schizophréniques et bipolaires sont caractérisés par des dimensions communes : manifestations cliniques, troubles cognitifs et émotionnels, dysfonctionnements cérébraux. La validité de la distinction nosographique de ces deux pathologies est discutée, aujourd'hui comme tout au long de l'histoire de la psychiatrie moderne depuis le concept de « psychose unique ». L'étude comparative des fonctions cognitives et émotionnelles dans les troubles schizophréniques et bipolaires pourrait contribuer à une meilleure compréhension des mécanismes sous-tendant ces pathologies, ainsi qu'à mieux les rapprocher ou les distinguer d'un point de vue physiopathologique. De nombreux travaux suggèrent que les performances cognitives sont relativement mieux préservées chez les patients souffrant de troubles bipolaires ; il pourrait néanmoins en être autrement concernant certains domaines cognitifs spécifiques, notamment exécutifs. Les réponses émotionnelles des patients souffrant de troubles schizophréniques et bipolaires n'ont pas été formellement comparées. Pourtant, les modèles physiopathologiques parmi les plus considérés actuellement reconnaissent dans chacun de ces troubles l'interaction de facteurs de vulnérabilité mixtes - biologiques et environnementaux - et d'une sensibilité au stress, posant directement la question de l'influence de la réactivité émotionnelle dans la décompensation des troubles. L'exploration comparative de l'interférence dans ses aspects cognitifs et émotionnels pourrait significativement contribuer au

débat de la continuité entre troubles schizophréniques et bipolaires. Cependant, si l'interférence au Stroop Couleur a fait l'objet de quelques travaux comparatifs chez des patients stabilisés, ce phénomène reste très peu exploré en phase aiguë. D'autre part, aucune étude n'a comparé les performances de patients souffrant de troubles schizophréniques et bipolaires à un test de Stroop Emotionnel.

L'interférence et l'interférence émotionnelle se manifestent-elles différemment dans les troubles schizophréniques et bipolaires ? L'ampleur du déficit d'inhibition est-elle comparable ? Comment se manifeste le déficit d'inhibition en fonction de la valence émotionnelle des stimuli ? Quels sont ses corrélats cliniques ? La mesure de l'interférence est-elle un marqueur de trait du trouble bipolaire ?

Afin de répondre à ces questions, il nous a paru indispensable de disposer d'un outil d'évaluation de l'interférence émotionnelle adapté aux deux pathologies. Les propriétés d'une telle version du test de Stroop Emotionnel incluent l'usage de stimuli verbaux relatifs à la psychopathologie des deux troubles, aucune version répondant à ces critères n'ayant, à notre connaissance, été établie en langue française. Cela fut l'objectif de la première partie de notre travail expérimental.

II. ELABORATION D'UN TEST DE STROOP EMOTIONNEL ADAPTE AUX TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES ET BIPOLAIRES

L'objectif de ce travail était d'élaborer un test de Stroop Emotionnel en langue française susceptible de générer un effet d'interférence émotionnelle chez des patients souffrant de troubles schizophréniques et bipolaires. Cette version du Stroop Emotionnel devait inclure des mots relatifs à la psychopathologie spécifique de chacun des troubles. La construction de ce test se devait également de répondre à des impératifs méthodologiques tels que le contrôle de la fréquence et de la longueur des mots. De manière originale, nous avons choisi d'appliquer une méthode de validation statistique de notre sélection de mots.

La construction de ce test de Stroop Emotionnel constituait un travail préliminaire indispensable à la mesure de l'interférence émotionnelle chez des patients schizophrènes et bipolaires.

Ce travail a fait l'objet de l'article suivant: Besnier, N., A. Kaladjian, et al. (2008). "[Selecting material to develop an emotional Stroop test adapted to schizophrenia and bipolar disorders]." *Can J Psychiatry* 53(3): 177-188. Cette publication figure en Annexe I.

Synthèse

L'objectif de ce travail était de construire un test de Stroop Emotionnel en langue française adapté à l'exploration des biais émotionnels dans les troubles schizophréniques et bipolaires. Nous avons élaboré une liste initiale de 200 noms communs de la langue française répartis a priori, en fonction de notre expérience clinique, en 4 classes de mots de valences différentes : 50 mots « dépressifs » ; 50 mots « paranoïdes » ; 50 mots « maniaques » ; 50 mots « neutres ». Ces mots ont ensuite été présentés à 25 psychiatres expérimentés qui avaient reçu pour consigne d'évaluer, pour chaque mot, la valence émotionnelle dépressive, paranoïde, maniaque et neutre, ainsi que la fréquence d'emploi par les patients (ou familiarité), sur une échelle de type Likert, de 0 à 5. Le souci de construire un outil fondé sur du matériel sémantique susceptible de provoquer un phénomène d'interférence émotionnelle chez des patients souffrant de troubles psychiatriques justifiait de

solliciter des psychiatres, qui possèdent une bonne connaissance des thèmes psychopathologiques, comme évaluateurs externes.

A partir de ces données, nous avons calculé les produits des valences par la fréquence lexicale propre, puis avons appliqué aux variables obtenues une analyse en composantes principales (ACP). L'ACP a montré que les mots se répartissaient suivant deux axes factoriels : un axe « émotionnalité » discriminant les mots neutres des mots dépressifs, paranoïdes et maniaques ; et un axe « tonalité » discriminant les mots dépressifs et maniaques. En complément, une classification ascendante hiérarchique a permis d'obtenir une nouvelle classification, statistique, des mots en 4 classes (dépressifs, paranoïdes, maniaques, neutres). Les deux classifications, clinique et statistique, étaient fortement concordantes.

Nous avons finalement retenu 16 mots (4 par catégorie émotionnelle) en fonction de leur pouvoir discriminant (contribution aux axes factoriels, valence émotionnelle forte dans une catégorie tout en étant la plus faible possible dans les autres) ; de leur appartenance à la même catégorie émotionnelle dans les deux classifications ; du respect de la longueur des mots (un mot de 3 lettres, un de 6 lettres, un de 7 lettres, un de 9 lettres dans chaque catégorie émotionnelle), de la familiarité et de la fréquence lexicale (comparable entre les 4 catégories émotionnelles).

Le test de Stroop Emotionnel construit est en format carte, choisi pour sa sensibilité à l'interférence. Il comprend 4 cartes (« dépressive », « paranoïde », « maniaque » et « neutre ») de 50 stimuli chacune. Afin d'explorer conjointement l'interférence dans ses aspects cognitifs et émotionnels, nous avons construit un test de Stroop Couleur selon le même design. Ce test se compose de deux cartes : une carte « couleur » qui comprend des non-mots imprimés en couleurs et sert de carte contrôle ; une carte « incongruente » qui correspond à la situation d'interférence. Le test figure en annexe II.

La principale limite de notre étude réside dans l'ambiguïté de certains items qui peuvent posséder une signification psychopathologique commune aux champs sémantiques paranoïde et maniaque. C'est le cas, par exemple, des mots « fou » et « agitation ». Néanmoins, notre sélection a rigoureusement tenu compte de critères à la fois cliniques et statistiques. Vu l'ensemble des contraintes imposées à la sélection, la méthode employée garantissait qu'en fonction de la liste initiale, chacun des mots retenus constituait le meilleur choix possible pour élaborer le test.

L'élaboration de ce test constituait un préalable essentiel à l'exploration comparative de l'interférence émotionnelle dans les troubles schizophréniques et bipolaires.

Sur la base de ce test, nous avons mené une étude comparative de l'interférence dans ses aspects cognitifs et émotionnels dans les troubles schizophréniques et bipolaires. La méthodologie des différentes étapes de ce travail et les résultats obtenus sont présentés dans les parties suivantes. Nous y faisons également la synthèse de quelques données de la littérature sur lesquelles nous avons fondé nos hypothèses de travail au fil de sa progression.

Nous avons choisi de commencer cette étude comparative au cours des phases aiguës. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux épisodes productifs de schizophrénie paranoïde et aux épisodes maniaques du trouble bipolaire où les perturbations cognitives et émotionnelles se manifestent de manière optimale. Cette approche nous a permis d'explorer le lien entre l'ampleur de l'interférence et l'intensité de la symptomatologie. Dans le premier chapitre de la partie III (III.A), nous présentons les résultats de l'évaluation de l'interférence au test de Stroop chez les patients schizophrènes et maniaques. Dans le chapitre suivant (III.B), nous faisons la synthèse du travail effectué à l'aide du test de Stroop Emotionnel ; l'article correspondant figure en annexe III. Enfin, nous reportons dans le dernier chapitre de la partie III (III.C) les résultats de la littérature concernant l'exploration comparative de l'interférence dans les deux pathologies en phase de stabilité clinique.

III. INTERFERENCE COGNITIVE ET EMOTIONNELLE DANS LA SCHIZOPHRENIE PARANOIDE ET LE TROUBLE BIPOLAIRE : APPROCHE COMPARATIVE

III.A TEST DE STROOP COULEUR DANS LA SCHIZOPHRENIE PARANOIDE EN PHASE PRODUCTIVE ET LA MANIE BIPOLAIRE

III.A.1 Introduction

Le test de Stroop Couleur (Stroop 1935) explore les processus d'inhibition cognitive par la mise en jeu d'une interférence entre deux dimensions des stimuli. Un déficit au test de Stroop Couleur a été clairement mis en évidence chez des patients souffrant de schizophrénie et de trouble bipolaire en phase maniaque (Clark et al. 2001; Henik and Salo 2004).

Il existe en revanche peu d'études ayant directement comparé l'interférence au test de Stroop chez des patients schizophrènes et maniaques. Albus et al. (1996a) ont, les premiers, administré un test de Stroop Couleur à des patients souffrant d'un premier épisode de schizophrénie (N=27), de dépression (N=10) et de trouble bipolaire (N=17). 27 sujets dénués de pathologie psychiatrique servaient de contrôles. Les résultats ont montré que les patients schizophrènes présentaient un déficit plus prononcé que les patients souffrant de trouble de l'humeur. Néanmoins, la prise en compte des caractéristiques psychotiques chez ces derniers a permis de nuancer ces résultats : les patients bipolaires sans caractéristiques psychotiques avaient des performances comparables à celles des contrôles, tandis que ceux qui présentaient des caractéristiques psychotiques n'étaient pas différenciables des sujets schizophrènes. Il a ainsi été suggéré que les symptômes psychotiques pourraient être distribués le long d'un continuum allant de la schizophrénie aux troubles bipolaires avec un gradient croissant de sévérité d'altération cognitive.

L'objectif de McGrath et al. (1997) était de comparer les performances de 36 patients souffrant de schizophrénie et de 18 patients bipolaires en phase maniaque à une batterie d'évaluation des

fonctions exécutives en phases aiguë puis subaiguë. Les tests ont été administrés juste après l'admission en milieu hospitalier (T1) et un mois après (T2). Les performances des groupes de patients ont été comparées à celles d'un groupe de sujets contrôles (N=20). Les performances des patients schizophrènes comme maniaques étaient clairement inférieures à celles des sujets contrôles. En outre, les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les groupes de patients, à aucun des temps d'évaluation. Mais si les patients schizophrènes ont amélioré leurs performances au test de Stroop entre T1 et T2, ce ne fut pas le cas des patients maniaques. De manière surprenante, l'amélioration des performances au Stroop des patients schizophrènes entre T1 et T2 ne s'est pas accompagnée d'une diminution du score à la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), échelle de psychopathologie générale ; à l'inverse, les performances des patients maniaques n'ont pas progressé entre T1 et T2 tandis que le score à la BPRS a chuté de manière significative. Ces résultats pourraient suggérer que les performances des patients schizophrènes comme bipolaires au test de Stroop sont relativement indépendantes de la symptomatologie. Chez les patients schizophrènes, l'amélioration des performances entre T1 et T2 ne serait pas expliquée par une amélioration symptomatologique, ni par l'effet d'apprentissage que les expérimentateurs avaient pris soin de contrôler. La BPRS est néanmoins un outil peu spécifique, et l'usage d'échelles cliniques plus appropriées semble nécessaire pour explorer les corrélats cliniques de l'interférence, notamment l'impact des symptômes psychotiques.

L'objectif principal de cette première étude était l'évaluation comparative des processus d'inhibition mis en jeu dans la schizophrénie paranoïde et la manie bipolaire à l'aide d'un test de Stroop Couleur. Ce travail visait également à mettre en évidence les éventuels corrélats cliniques de l'effet d'interférence.

Dans l'optique de rechercher des marqueurs qui permettraient de distinguer, ou bien de rapprocher ces deux pathologies, nous avons exclu les patients souffrant de formes « frontière » de trouble de l'humeur telles que le trouble schizo-affectif ou le trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques.

III.A.2 Méthode

Participants

Trente patients schizophrènes paranoïdes et 30 patients bipolaires en phase maniaque ont été recrutés au cours des deux premières semaines de leur hospitalisation dans le Pôle de Psychiatrie de l'hôpital Sainte-Marguerite à Marseille. Tous les patients répondaient aux critères DSM-IV de schizophrénie paranoïde, épisode aigu, ou bien de trouble bipolaire, épisode maniaque (American Psychiatric Association 1994). Les patients souffrant de trouble schizo-affectif étaient exclus, de même que les patients maniaques avec caractéristiques psychotiques. Tous les patients schizophrènes étaient traités par antipsychotiques et les patients maniaques devaient être traités par un thymorégulateur de type antipsychotique afin d'homogénéiser l'effet potentiel des traitements sur l'interférence. Seules les benzodiazépines étaient autorisées comme traitement adjuvant. Un groupe témoin de 30 sujets sains a été constitué par annonce au sein de la population.

Tous les participants devaient être de langue maternelle française, être âgés de 18 à 65 ans. Les critères d'exclusion comprenaient un abus et/ou une dépendance actuelle à une substance psychoactive, une comorbidité anxieuse ou dépressive ou bien une maladie chronique susceptible d'interférer avec la symptomatologie. Tous les participants ont reçu une information complète et ont fourni leur consentement écrit.

Outils d'évaluation

La version française de l'Entretien Clinique Structuré pour le DSMIV (First et al. 1997a; First et al. 1997b) a été utilisée pour confirmer le diagnostic de schizophrénie paranoïde et de manie bipolaire chez les patients, et pour écarter l'éventualité d'un trouble psychiatrique chez les témoins. Le QI verbal prémorbide a été estimé par la fNART, version française du *National Adult Reading Test* validée dans des populations francophones (McKinnon et al. 1999). Dans les groupes de patients, l'intensité de la symptomatologie a été évaluée par l'échelle PANSS, *Positive and Negative Syndrome Scale* (Kay et al. 1987); la HDRS, *Hamilton Depressive Rating Scale* (Hamilton 1960); et la YMRS, *Young Mania Rating Scale* (Young et al. 1978). Enfin, la CGI, *Clinical and Global Impressions*, évaluait de 0 à 7 la sévérité du trouble (Rickels et al. 1976).

Le test de Stroop Couleur

Le test de Stroop utilisé dans cette étude a été construit lors d'un précédent travail (Besnier et al. 2008). Un format carte, qui permet la présentation par blocs d'un seul type de mots, a été choisi. Ce format serait plus sensible à la présence de désordres psychopathologiques que les versions informatiques impliquant la présentation alternée de plusieurs types de mots (McNally et al. 1996; Holle et al. 1997). Cette version du test de Stroop Couleur se compose de deux cartes : une carte « couleur » (non-mots "XXX") et une carte « incongruente » (noms de couleur : "bleu", "rouge", "vert" ou "jaune", imprimés avec une encre de couleur différente) (Annexe II). La consigne donnée aux participants était de nommer le plus rapidement et le plus précisément possible la couleur des 50 stimuli de chaque carte. Pour contrôler l'effet de l'ordre, les cartes du Stroop Couleur ont été présentées selon un ordre fixe (carte couleur puis incongruente).

Les temps de réponse pour chaque carte ont été mesurés à l'aide d'un chronomètre. Ces variables dépendent, outre l'inhibition, de plusieurs fonctions cognitives impliquées dans le traitement des stimuli visuels.

L'interférence étant, par définition, la différence entre une mesure de base et une mesure en situation de conflit, nous avons calculé les index d'interférence en soustrayant les temps de réponse pour la carte "couleur" aux temps de réponse pour la carte incongruente (Williams and Broadbent 1986). Ces index témoignent plus spécifiquement de la mise en jeu des processus d'inhibition.

Le nombre d'erreurs a été enregistré pour chaque carte.

Analyses statistiques

Les caractéristiques des trois groupes ont été comparées à l'aide d'une analyse de variance ANOVA (variables quantitatives) et du χ^2 de Pearson (variables qualitatives). Le test *t* de Student a permis la comparaison des caractéristiques cliniques des deux groupes de patients.

Les performances au test de Stroop Couleur ont été analysées avec une ANOVA. Des comparaisons post-hoc ont été menées à l'aide du test de Tukey lorsque les variables différaient entre les 3 groupes.

Le nombre d'erreurs a été comparé entre les groupes à l'aide du test non paramétrique de Kruskal Wallis.

Le coefficient ρ de Spearman a été calculé pour mesurer l'association entre l'index d'interférence et l'intensité de la symptomatologie. L'association entre les temps de réaction et le nombre d'erreurs a également été recherchée.

Toutes les analyses statistiques ont été conduites à l'aide du logiciel *SPSS for Windows*, version 10.0 (1999).

III.A.3 Résultats

III.A.3.a Caractéristiques de la population

Les trois groupes de participants ne présentaient pas de différences significatives au niveau des variables sociodémographiques. Le score à la fNART était inférieur chez les patients schizophrènes par rapport aux deux autres groupes.

Ces résultats sont reportés dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3: Caractéristiques démographiques et psychométriques de la population

	Schizophrènes (N=30)	Maniaques (N=30)	Témoins (N=30)
Genre (M/F)	19/11	12/18	15/15
Age/ m(ds)	33,50 (7,69)	37,37 (10,89)	33,23 (8,69)
Education (ans)/ m(ds)	12,47 (2,22)	13,43 (2,93)	13,45 (3,97)
fNART/ m(ds)	19,87 ^{** §} (5,73)	22,83 (4,50)	22,86 (4,01)
Durée de la maladie (ans)/ m(ds)	10,71 (8,14)	12,91 (11,17)	“
Antipsychotics (CPZ Eq)/m(ds)	397.33 (223.44)	454.05 (406.65)	“
CGI/ m(ds)	4,87 (0,94)	4,80 (0,80)	“
PANSS positive/ m(ds)	17,00 (5,93)	19,17 (2,87)	“
PANSS négative / m(ds)	23,21 ^{§§§} (6,98)	9,38 (2,39)	“
PANSS générale/ m(ds)	35,92 ^{§§§} (8,63)	26,71 (6,34)	“
PANSS totale/ m(ds)	76,13 ^{§§§} (16,37)	55,25 (9,32)	“
YMRS/ m(ds)	4.87 ^{§§§} (4.61)	20.10 (3.67)	“
HDRS/ m(ds)	7.57 [§] (4.50)	5.07 (3.35)	“

m : moyenne ; ds : déviation standard ; fNART : National Adult Reading Test, version francophone; CPZ Eq: Chlorpromazine Equivalents; CGI: ; PANSS: Positive and Negative Syndrom Scale; BPRS: Brief Psychopathology Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale.

Versus témoins: **: p<0,01

Versus maniaques: §: p<0,05, §§:p<0,01, §§§:p<0,001

III.A.3.b Test de Stroop Couleur

Toutes les mesures (temps de réaction aux cartes contrôle et incongruente, index d'interférence) étaient significativement plus élevées chez les patients que chez les témoins (tableau 4 ; figure 7). Les patients schizophrènes et maniaques ont effectué significativement plus d'erreurs que les sujets témoins à la carte incongruente ($\chi^2=14,222$, $p<0,01$). Il n'y avait aucune différence significative entre les performances des schizophrènes et des maniaques.

Compte tenu de l'influence potentielle du QI sur les performances au Stroop, les précédentes analyses ont été reconduites avec la fNART comme covariable : les différences entre les groupes au Stroop Couleur restaient significatives.

Aucune corrélation significative entre l'index d'interférence et les échelles cliniques (PANSS totale, sous-scores de la PANSS, HDRS, YMRS) n'a été observée dans aucun des groupes.

Enfin, il n'y avait pas de corrélation entre le nombre d'erreurs et les temps de réponse à la condition d'interférence.

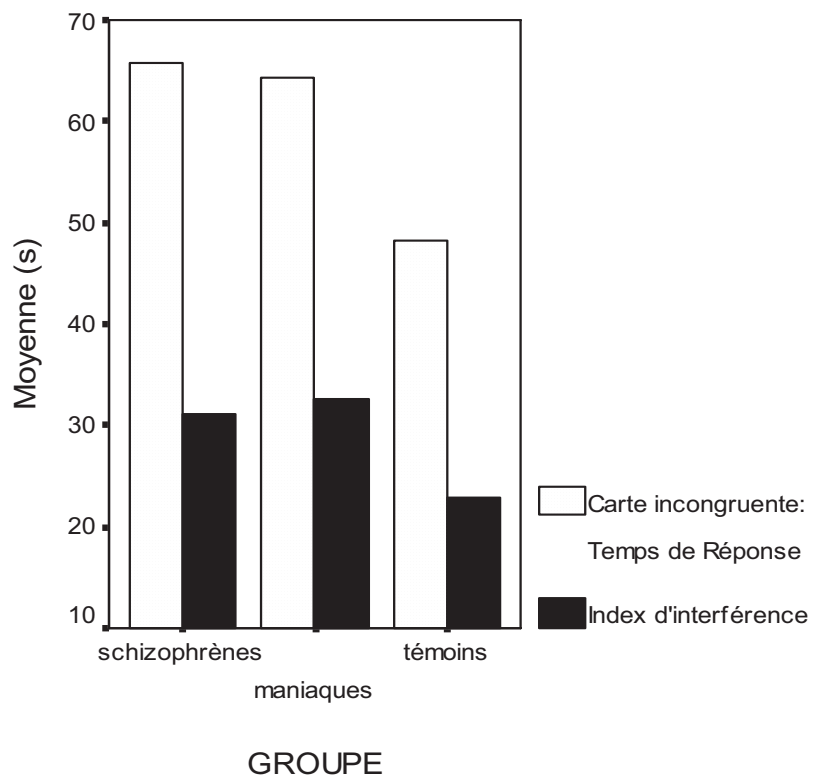
Tableau 4: Performances au test de Stroop Couleur

	<i>Schizophrènes</i>	<i>Maniaques</i>	<i>Contrôles</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
	<i>M (ds)</i>	<i>M (ds)</i>	<i>M (ds)</i>		
TR: Carte contrôle (s)	34,81** (11,04)	31,55* (8,18)	25,43 (3,33)	6,98	0,002
TR: Carte incongruente (s)	65,85** (17,62)	64,33** (16,73)	48,34 (13,59)	8,25	0,001
Index d'interférence (s)	31,16* (12,81)	32,65* (10,78)	22,91 (11,61)	4,56	0,014
Erreurs	3,97 (4,013)**	4,93 (4,57)**	1,41 (1,92)	$\chi^2=14,222$	0,005

m : moyenne ; ds : déviation standard ; Versus témoins: *: $p<0,05$, **: $p<0,01$, ***: $p<0,001$

Figure 7: Performances au test de Stroop Couleur:

Moyenne des Temps de Réponse dans la carte incongruente et des Index d'Interférence



Au test de Stroop Couleur, les patients schizophrènes et maniaques avaient des performances inférieures à celles des sujets témoins. Il n'y avait aucune différence significative entre les performances des schizophrènes et des maniaques.

III.A.4 Discussion

L'objectif de cette étude était de comparer le phénomène d'interférence chez des sujets schizophrènes paranoïdes, maniaques bipolaires et témoins à l'aide du test de Stroop Couleur.

Les résultats ont montré que les deux groupes de patients avaient des performances inférieures à celles des témoins, ce qui confirme les précédentes études ayant employé des versions cartes du Stroop Couleur dans ces populations (McGrath et al. 1997; Henik and Salo 2004; Kerr et al. 2005). Le déficit présenté par les patients schizophrènes et maniaques était significatif tant au niveau de l'effet d'interférence que de la précision des réponses. L'absence de corrélation négative entre le temps de réaction et le nombre d'erreurs indique clairement que ces deux mesures témoignent de manière concordante d'un déficit d'inhibition sous-jacent : les participants n'ont pas adopté de stratégie cognitive visant à réduire le temps de réponse aux dépens de la précision, ou vice-versa, ce qui aurait limité l'interprétation des résultats.

Le résultat majeur de ce travail est l'absence de différences significatives entre les performances des patients schizophrènes et maniaques au test de Stroop.

Ce résultat vient confirmer l'étude de McGrath et al. (1997) qui avait démontré que l'ampleur du déficit au Stroop Couleur était comparable entre les patients schizophrènes et maniaques. Cette équipe n'avait en revanche pas obtenu les mêmes résultats avec d'autres tests des fonctions exécutives, tels que le *Trail Making Test*, test de flexibilité cognitive, ou le *Wisconsin Card Sorting Test*, test d'évaluation des fonctions exécutives, auxquels les patients schizophrènes présentaient de moins bonnes performances que les patients maniaques. Ainsi, tandis que le fonctionnement cognitif global et de nombreux domaines cognitifs seraient relativement mieux préservés dans la manie bipolaire que dans la schizophrénie (Zanelli et al. 2010), l'inhibition pourrait échapper à cette règle et être particulièrement perturbée au cours des états maniaques ; en témoigne, au cours de ces phases, l'ampleur des manifestations cliniques telles que l'impulsivité ou la désinhibition (Swann et al. 2001; Akiskal et al. 2003).

Les performances au test de Stroop n'étaient pas corrélées à l'intensité de la symptomatologie, ni psychotique, ni thymique. Aucun lien n'a auparavant été montré entre l'effet Stroop et les symptômes thymiques dans le trouble bipolaire, en revanche l'indépendance de l'interférence vis-à-vis de la symptomatologie schizophrénique reste discutée. Certains travaux suggèrent d'abord que l'importance du déficit d'inhibition était corrélée aux symptômes négatifs (Buchanan et al. 1994).

L'implication des troubles cognitifs dans les symptômes négatifs et l'évolution déficitaire de la maladie est désormais solidement établie (Cohen et al. 2007). Notre étude n'a cependant pas mis en évidence de corrélation entre l'interférence chez les patients schizophrènes et le score à la PANSS négative ; ceci pourrait être expliqué par l'inclusion de formes paranoïdes de schizophrénie uniquement. Moritz et al. (2001) ont, par ailleurs, montré que les performances étaient corrélées au syndrome de désorganisation. Ces résultats ne font cependant pas consensus. Il faut également souligner que conformément à nos résultats, Penn et al. (1994) n'avaient pas retrouvé de corrélation entre l'interférence chez les patients souffrant de schizophrénie et la symptomatologie, ni positive, ni négative.

Nos résultats confirment également ceux de l'étude de McGrath et al. (1997) qui avaient montré une dissociation entre l'évolution des performances au Stroop et la symptomatologie dans les deux groupes. A ce titre, la persistance du déficit chez les maniaques malgré la diminution nette de l'intensité de la symptomatologie suggère que le déficit d'inhibition pourrait constituer un marqueur de trait du trouble bipolaire. Néanmoins, les deux évaluations n'étaient espacées que d'un mois, ce qui semble insuffisant pour affirmer la stabilité du déficit au long cours.

Il est nécessaire de considérer l'influence potentielle des traitements médicamenteux sur les performances des groupes. Afin d'homogénéiser cet effet, nous avons pris le soin de n'inclure que des patients maniaques recevant des antipsychotiques comme thymorégulateurs ; la posologie moyenne, convertie en équivalents chlorpromazine, ne différait pas entre les deux groupes cliniques. De plus, de nombreux travaux n'ont montré aucun impact du traitement neuroleptique sur l'interférence (Salo et al. 1997; Chen et al. 2001; Henik et al. 2002).

Si les groupes étaient comparables en termes de caractéristiques socio-démographiques, le score à la fNART, en revanche, était moins élevé chez les patients schizophrènes, ce qui a été reporté dans plusieurs travaux (Gilvarry et al. 2000; Birkett et al. 2008). Nous avons donc contrôlé cette variable dans les analyses, ce qui n'a pas modifié la nature des résultats.

La sévérité globale de l'état clinique des patients schizophrènes et maniaques, évaluée par le score à la CGI, ne différenciait pas significativement les deux groupes, de même que la posologie des antipsychotiques. L'ensemble de ces variables confondantes ont donc été prises en compte, et ne peuvent expliquer que nous n'ayons pas montré de différence entre les deux groupes.

Des limites à notre étude sont à souligner. Tout d'abord, la faible taille de notre population d'étude limite sa puissance ; cependant, nous avons obtenu des résultats significatifs consistants avec la littérature. Néanmoins, une réplication de ces résultats avec un plus grand échantillon serait nécessaire.

En utilisant une version carte du test de Stroop, nous ne pouvons exclure des biais lors du recueil, manuel, des données. Pour limiter ces biais, toutes les données ont été recueillies par un seul investigateur (NB).

Cette étude a permis de confirmer l'importance du phénomène d'interférence dans les troubles schizophréniques et bipolaires et suggère que l'interférence est indépendante de l'intensité de la symptomatologie. La nature et la relative cohérence des résultats retrouvés dans notre étude contribuent, par ailleurs, à valider la version que nous avons élaborée du test de Stroop pour l'évaluation de l'interférence dans ces pathologies.

III.B TEST DE STROOP EMOTIONNEL DANS LA SCHIZOPHRENIE PARANOÏDE EN PHASE PRODUCTIVE ET LA MANIE BIPOLAIRE

La seconde partie de ce travail avait pour objectif de comparer les performances de patients souffrant de schizophrénie et de manie bipolaire à une version du test de Stroop Emotionnel adaptée à l'évaluation des biais émotionnels dans ces pathologies. Ce test a été construit au cours d'un travail préliminaire présenté dans la partie II. Nous avons également recherché les corrélats cliniques de l'interférence au Stroop Emotionnel dans chacun des groupes.

Cette étude vient d'être acceptée pour publication auprès de la revue *Psychopathology*, sous la référence : Besnier N, A. Kaladjian et al. Differential responses to emotional interference in paranoid schizophrenia and bipolar mania.

Ce manuscrit est présenté en annexe III. Nous incluons ci-dessous une synthèse de cette publication.

Synthèse

L'objectif de ce travail était de comparer l'interférence émotionnelle mise en jeu dans la schizophrénie paranoïde et la manie bipolaire à l'aide d'une version adaptée du test de Stroop Emotionnel. Nous avons prédit que les deux groupes de patients auraient des performances inférieures à celles de sujets contrôles dépourvus de maladie psychiatrique, et que l'effet d'interférence dans ces groupes cliniques serait plus marqué envers les mots faisant référence à la psychopathologie spécifique de chaque trouble. Par ailleurs, nous avons formulé l'hypothèse que les biais envers les mots paranoïdes seraient corrélés aux symptômes positifs chez les patients souffrant de schizophrénie, tandis qu'aucune corrélation ne serait retrouvée entre les biais et la symptomatologie thymique chez les patients maniaques.

La version utilisée du test de Stroop Emotionnel a été construite lors d'un travail préliminaire pour inclure des stimuli relatifs à la psychopathologie des troubles schizophréniques et bipolaires (cf. partie II) (Besnier et al. 2008). En format carte, ce test comprend des mots dépressifs, paranoïdes, maniaques et neutres. Une carte « couleur » constituée de non-mots imprimés en couleur a été incluse en tant que carte test. Le temps de réponse désigne le temps requis pour que le patient dénomme la couleur de tous les stimuli d'une carte. L'index d'interférence a été obtenu en soustrayant le temps de réponse à la carte neutre des temps de réponse à chacune des cartes émotionnelles. Enfin, le nombre d'erreurs a été comptabilisé pour chaque carte.

Allongement global des temps de réponse au test de Stroop Emotionnel dans les troubles schizophréniques et bipolaires

Dans les deux groupes de patients, les temps de réponse étaient augmentés par rapport à ceux des sujets contrôles quelle que soit la valence des stimuli. Ce résultat, consistant avec les données de la littérature, traduit l'impact du ralentissement de la vitesse de traitement cognitif sur l'exécution de la tâche (Bentall and Kaney 1989; Kinderman 1994; Fear et al. 1996; Lyon et al. 1999; Dudley et al. 2002; Gotlib et al. 2005; McCulloch et al. 2006; Demily et al. 2010). Ce phénomène était néanmoins susceptible de limiter la comparaison inter-groupes des temps de réponse aux cartes émotionnelles. Nous avons donc analysé l'interférence émotionnelle à l'aide des index d'interférence, dont le calcul permet de contrôler le temps de réponse à la carte neutre (Williams and Broadbent 1986).

Interférence envers les mots relatifs à la psychopathologie spécifique

La réalisation d'une analyse de variance à deux facteurs sur les temps de réponse et les index d'interférence a montré une interaction significative Groupe X Valence : l'effet d'interférence était plus important avec les mots paranoïdes dans le groupe de patients schizophrènes, tandis que les mots dépressifs et maniaques généraient le plus d'interférence dans le groupe de patients maniaques.

La mise en évidence d'un biais envers les mots paranoïdes chez les patients souffrant de schizophrénie confirme les résultats d'études antérieures (Bentall and Kaney 1989 ; Fear et al. 1996 ; Kinderman et al. 2003). Cependant, d'autres travaux avaient montré un biais envers les mots négatifs et positifs (Kinderman 1994 ; Demily et al. 2010). Cette différence peut être imputée à la nature des tests choisis, puisque ces études n'avaient pas inclus de mots paranoïdes ; leur résultat traduit donc l'impact non spécifique des processus émotionnels sur l'inhibition chez les patients schizophrènes.

Chez les patients maniaques, nous avons mis en évidence un biais envers les mots dépressifs comme maniaques, ce qui peut s'interpréter comme la manifestation d'une hyperréactivité émotionnelle. Si un effet d'interférence envers les mots dépressifs a été préalablement démontré (Bentall and Thompson 1990; Lyon et al. 1999), ce n'est pas le cas de l'interférence envers les mots maniaques. Des considérations d'ordre méthodologique peuvent là aussi expliquer ces différences. Principalement, notre méthode de sélection des mots était fondée sur l'évaluation de la valence des mots en fonction de leur proximité avec les thèmes psychopathologiques du trouble bipolaire, et non sur le jugement porté par des évaluateurs non familiers de la pathologie concernée.

Biais émotionnels dans la schizophrénie paranoïde et le trouble bipolaire : marqueur d'état, marqueur de trait ?

Plusieurs études avaient préalablement identifié l'existence d'un biais envers les mots paranoïdes chez des patients présentant des idées délirantes de persécution (Bentall and Kaney 1989 ; Fear et al. 1996 ; Kinderman et al. 2003). Il est important de souligner que ces études avaient pour objectif d'élucider le rôle des biais dans le développement et le maintien des idées délirantes ; les patients inclus souffraient donc de trouble délirant, qu'il soit de nature schizophrénique ou non. On peut alors légitimement se demander si les biais envers les mots paranoïdes sont des manifestations psychopathologiques associées à la schizophrénie ou, plus spécifiquement, des mécanismes sous-jacents aux idées de persécution. La mise en évidence d'une corrélation entre l'interférence envers les mots paranoïdes et l'intensité des symptômes positifs est en faveur de cette dernière hypothèse ;

les biais paranoïdes seraient donc des facteurs traits des troubles schizophréniques, associés à la dimension délirante du tableau symptomatique. L'évaluation longitudinale de l'interférence émotionnelle chez des patients schizophrènes en phase aiguë puis en rémission permettrait de confirmer cette hypothèse, malheureusement aucune étude de ce type n'a été publiée.

En revanche, aucune corrélation significative n'a été observée entre l'effet d'interférence et l'intensité de la symptomatologie thymique chez les patients maniaques, ce qui suggère que les biais émotionnels pourraient constituer des marqueurs de trait. En n'observant pas de différences entre les performances de patients bipolaires maniaques, déprimés et euthymiques, Kerr et al. (2005) confirment cette hypothèse.

La nature et la relative cohérence des résultats retrouvés dans notre étude contribuent à valider la version que nous avons élaborée du test de Stroop Emotionnel pour l'évaluation des aspects émotionnels de l'interférence dans les troubles schizophréniques et bipolaires.

III.C INTERFERENCE DANS LA SCHIZOPHRENIE ET LE TROUBLE BIPOLAIRE EN PHASE DE STABILITE CLINIQUE

L'augmentation de l'effet d'interférence au cours des phases aiguës de schizophrénie paranoïde et de manie bipolaire témoigne de l'importance du déficit d'inhibition sous-jacent. Contrairement à d'autres fonctions cognitives, l'inhibition pourrait être particulièrement déficitaire chez les maniaques dont les performances semblent aussi perturbées que chez les schizophrènes.

Il est désormais robustement établi que ce déficit persiste en phase de stabilité clinique. L'augmentation de l'effet Stroop chez des patients schizophrènes stabilisés a été largement démontrée aux versions cartes de ce test (Henik and Salo 2004), tandis que deux récentes méta-analyses attestent de la persistance du déficit chez des patients bipolaires en euthymie (Robinson et al. 2006 ; Torres et al. 2007).

Peu d'études ont directement comparé les performances au test de Stroop de patients souffrant de schizophrénie et de trouble bipolaire à distance des phases aiguës. Verdoux et Liroux (2000) ont comparé les performances neuropsychologiques de patients souffrant de troubles psychotiques et affectifs à des tests évaluant divers aspect du fonctionnement mnésique et les fonctions exécutives,

incluant le test de Stroop Couleur. Les patients inclus présentaient un diagnostic de schizophrénie (N=20), de trouble psychotique non schizophrénique, incluant des troubles délirants et schizoaffectifs (N=29), de trouble bipolaire (N=33) et unipolaire (N=19). Tandis que la mémoire était significativement perturbée dans le groupe des patients schizophrènes par rapport aux autres groupes diagnostiques, il n'y avait pas de différences concernant les fonctions exécutives, en particulier l'interférence au Stroop. Ces données soulignent la spécificité des fonctions exécutives au sein des activités cognitives et témoignent de l'implication des dysfonctionnements du cortex préfrontal dans la physiopathologie des troubles de l'humeur comme des troubles psychotiques (Morice 1990). Cependant, l'un des critères d'inclusion des sujets était la présence, au cours de l'épisode index, d'au moins un symptôme psychotique ; ces résultats pourraient donc ne pas s'appliquer à des patients bipolaires sans caractéristiques psychotiques (Albus et al. 1996a).

L'étude de Zalla et al. (2004) confirme cependant ces résultats. Des patients souffrant de troubles schizophrénique (N=25) et bipolaire (N=37) en rémission ont été comparés lors de leur performance à des tests d'évaluation des fonctions exécutives. Des apparentés de premier degré ont été inclus, et un groupe contrôle de 20 sujets a été constitué. Les résultats obtenus ont montré que les performances des patients schizophrènes étaient plus altérées que celles des patients bipolaires par rapport aux sujets contrôles, à l'exception du test de Stroop : l'effet d'interférence était également perturbé chez les patients schizophrènes et bipolaires. Ceci confirme l'importance du déficit d'inhibition dans la physiopathologie du trouble bipolaire. Ce déficit, partagé par la schizophrénie et le trouble bipolaire, peut rendre compte de dysfonctionnements cérébraux communs à ces deux pathologies. De nombreux travaux ont mis en évidence les perturbations anatomiques et fonctionnelles de différentes régions du cortex préfrontal (Weinberger et al. 1986; Andreasen et al. 1997; Carter et al. 1998; Bearden et al. 2001). Plus particulièrement, des anomalies d'activation du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal ventromédian, dont l'implication dans l'effet Stroop a été largement démontrée (Pardo et al. 1990; Carter et al. 1995; Bush et al. 1998), ont été mises en évidence chez les patients souffrant de schizophrénie (Carter et al. 1997; Mulert et al. 2001) et de trouble bipolaire (Blumberg et al. 2000; Blumberg et al. 2003).

Les résultats des deux travaux que nous venons de citer sont donc en faveur d'un effet d'interférence d'intensité similaire dans la schizophrénie et le trouble bipolaire à distance d'un épisode aigu. Cependant, le délai séparant le temps d'évaluation de l'épisode index était court, les patients ayant effectué les tests avant leur sortie d'hospitalisation. On ne peut donc exclure l'influence des symptômes résiduels ou de la médication. L'étude de Frangou et al. (2006) est, à ce titre, particulièrement intéressante car un délai d'au moins trois mois a été respecté entre la présence des critères d'épisode aigu et l'évaluation neuropsychologique. 54 patients schizophrènes, 44 patients

bipolaires et 46 sujets contrôles ont été comparés au test de Stroop. Les performances des patients schizophrènes au Stroop étaient inférieures à celles des témoins, tandis qu'il n'y avait pas de différence entre les bipolaires et les témoins. Cependant, les deux groupes, en comparaison directe, présentaient un effet d'interférence d'intensité similaire. Cette étude suggère néanmoins que le phénomène d'interférence pourrait être plus prononcé dans la schizophrénie que dans le trouble bipolaire.

III.D SYNTHÈSE DE LA TROISIÈME PARTIE

A l'aide de notre version carte des tests de Stroop Couleur et Emotionnel, nous avons comparé la mise en jeu des processus d'inhibition dans leur dimension cognitive en fonction de la nature, émotionnelle ou non, des stimuli, chez des patients souffrant de schizophrénie paranoïde en phase productive et de trouble bipolaire en phase maniaque. Ces phases de la maladie ont été spécialement ciblées car y est associée l'expression privilégiée d'un déficit d'inhibition, notamment sous la forme de conduites d'impulsivité, et d'une dérégulation des émotions.

L'interférence cognitive et émotionnelle des patients des deux groupes était bien supérieure à celle des témoins dans toutes les conditions.

L'effet d'interférence au Stroop Couleur était d'amplitude similaire entre les patients schizophrènes et maniaques ; ce résultat corrobore la littérature (McGrath et al. 1997).

Il s'agit de la première étude comparative de l'interférence émotionnelle dans ces populations. Dans chacun des groupes, l'effet d'interférence était d'autant plus prononcé que la valence émotionnelle des mots faisait référence à la psychopathologie spécifique des troubles.

Il est désormais robustement démontré que le déficit d'inhibition persiste au cours des périodes de stabilité clinique (Frangou et al. 2006 ; Robinson et al. 2006 ; Torres et al. 2007) mais à une intensité moindre qu'au cours des phases aiguës (McGrath et al. 1997 ; Martinez-Aran et al. 2004a).

Les résultats des études comparatives de l'interférence au Stroop Couleur dans les formes stabilisées de troubles schizophréniques et bipolaires varient avec le délai séparant la mesure de l'interférence du dernier épisode aigu. Lorsque ce délai est court, les performances des patients schizophrènes et bipolaires sont relativement comparables (Verdoux and Liroux 2000 ; Zalla et al. 2004) ; lorsque l'évaluation a lieu à distance de la phase aiguë, le niveau de performance des

patients bipolaires rejoint celui de sujets témoins dépourvus de troubles psychiatriques (Frangou et al. 2006). L'évolution longitudinale des biais émotionnels dans la schizophrénie n'a, à notre connaissance, pas été étudiée. Dans le trouble bipolaire, l'étude de Kerr et al. (2005) a comparé les performances au Stroop Emotionnel entre les phases maniaques, dépressives et euthymiques du trouble bipolaire, sans mettre en évidence de différences significatives.

L'effet d'interférence au test de Stroop Couleur n'était, dans notre étude, pas associé à l'intensité de la symptomatologie. Concernant le test de Stroop Emotionnel, nos résultats ont montré que l'interférence envers les mots paranoïdes chez les patients souffrant de schizophrénie était corrélée à l'intensité des symptômes productifs, alors qu'aucune corrélation n'a été mise en évidence entre les biais émotionnels et les scores aux échelles cliniques chez les patients maniaques.

En résumé, bien que l'effet d'interférence puisse être majoré au cours des phases productives de schizophrénie paranoïde et des phases maniaques de trouble bipolaire, le déficit au test de Stroop Couleur semble persister au cours des phases de stabilité des deux troubles et être peu dépendant de la symptomatologie. La schizophrénie et le trouble bipolaire pourraient en revanche être distingués par les liens entre l'interférence émotionnelle et l'état symptomatique. Chez les patients souffrant de schizophrénie paranoïde en phase productive, les biais envers les informations émotionnellement saillantes de l'environnement sont liés aux idées délirantes de persécution ; le mécanisme de ces biais dans l'émergence de ces symptômes nécessite de plus amples explorations. Dans le trouble bipolaire, l'interférence dans ses aspects émotionnels est indépendante de la symptomatologie et stable au cours du temps.

L'interférence dans les troubles schizophréniques et bipolaires constitue donc un marqueur de trait, bien que l'aggravation du déficit d'inhibition sous-jacent au cours des phases aiguës témoigne de l'intervention de facteurs d'état.

Les données concernant l'interférence émotionnelle sont limitées et ne permettent pas de conclure formellement s'il s'agit d'un marqueur de trait de ces pathologies. Néanmoins, des résultats issus d'études de corrélation et de l'utilisation d'un test de Stroop Emotionnel chez des apparentés de premier degré suggèrent que cela pourrait être le cas dans le trouble bipolaire.

La schizophrénie et le trouble bipolaire sont sous-tendus par de multiples paramètres étiopathogéniques en interaction, incluant des facteurs génétiques dont l'étude est complexe. L'une des stratégies pour appréhender cette vulnérabilité génétique est l'identification de marqueurs traits associés à la maladie chez des apparentés non atteints, appelés endophénotypes.

Dans la dernière partie de notre travail de doctorat, nous nous sommes intéressés à la comparaison des manifestations de l'interférence cognitive et émotionnelle chez les apparentés de patients souffrant de troubles schizophréniques et bipolaires. Avant de présenter les résultats de nos travaux, nous reprendrons quelques données conceptuelles concernant l'approche endophénotypique.

IV. INTERFERENCE COGNITIVE ET EMOTIONNELLE : MARQUEURS DE VULNERABILITE DIFFERENTIELS DES TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES ET BIPOLAIRES

Nous avons démontré dans les chapitres précédents que l'interférence dans les troubles schizophréniques et bipolaires constitue un marqueur de trait, bien que l'aggravation du déficit d'inhibition sous-jacent au cours des phases aiguës témoigne de l'intervention de facteurs d'état. Les données concernant l'interférence émotionnelle ne permettent en revanche pas de conclure formellement s'il s'agit d'un marqueur de trait de ces pathologies. Néanmoins, concernant le trouble bipolaire, l'indépendance des biais émotionnels vis-à-vis de la symptomatologie thymique et l'existence d'un biais chez des apparentés de premier degré permet de supposer que cette pathologie est associée à une vulnérabilité à l'interférence émotionnelle.

Les explorations cognitives et émotionnelles constituent aujourd'hui des outils essentiels pour l'appréhension de la vulnérabilité à des troubles d'étiologie multifactorielle à travers l'approche endophénotypique.

IV.A VULNERABILITE AUX TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES ET BIPOLAIRES : LA PLACE DE L'APPROCHE ENDOPHENOTYPIQUE

Les maladies psychiatriques telles que la schizophrénie et le trouble bipolaire répondent au modèle des maladies multifactorielles, pour lesquelles sont reconnus des facteurs de vulnérabilité génétiques, environnementaux et liés au développement. La mise à jour de cette notion de vulnérabilité vient en grande partie de l'identification d'une agrégation familiale dans ces maladies.

IV.A.1 Les études familiales

La plupart des études familiales et de jumeaux dans la schizophrénie ont montré l'existence d'une agrégation familiale avec une contribution génétique de 50 à 80%. Le risque de développer la maladie chez les apparentés de premier degré de patients schizophrènes est dix fois supérieur à celui observé dans la population générale (Gottesman and Shields 1976). Ce risque varie selon le lien de parenté puisqu'il est plus élevé pour un frère ou une soeur (10,1%) ou pour un enfant (12,8%) que pour un parent (5,6%). Le taux de concordance de la maladie chez les jumeaux monozygotes et hétérozygotes, bien qu'il varie selon le type d'instrument diagnostique, est respectivement de 50% et de 20%. Ces résultats rappellent néanmoins le rôle de facteurs environnementaux dans le déterminisme de la maladie, puisque la concordance phénotypique est loin d'être totale chez les jumeaux monozygotes. Les études d'adoption, qui prétendent départager les influences génétiques des influences du milieu socioculturel et éducatif (Kety et al. 1994), montrent bien que l'impact de ce dernier ne modifie que peu le risque de développer la maladie chez les enfants appartenant à une famille génétiquement à risque.

Le risque de développer un trouble bipolaire chez un apparenté de premier degré d'un patient bipolaire est de 10,3%, contre 1,5% dans la population générale (McGuffin and Katz 1989). Comme dans la schizophrénie, les études de jumeaux montrent une concordance plus importante chez les monozygotes (67%) que chez les dizygotes (19%). Ces travaux ont également permis de déterminer que l'héritabilité dans le trouble bipolaire était de l'ordre de 80% (McGuffin et al. 2003). La

composante génétique de la vulnérabilité à la maladie a été, là aussi, confirmée par les résultats des études d'adoption qui ont observé une plus grande fréquence des troubles de l'humeur chez les parents biologiques (31%) que chez les parents adoptifs (12%) (Mendlewicz and Rainer 1977).

La plupart des études familiales réalisées jusqu'à présent ne permettent pas de conclure à une augmentation du risque de schizophrénie chez les apparentés de premier degré de patients bipolaires, et *vice versa*. Néanmoins, quelques unes d'entre elles retrouvent, dans certaines familles, une susceptibilité commune à la schizophrénie et aux formes sévères ou psychotiques de trouble bipolaire, suggérant une continuité entre ces deux troubles (Valles et al. 2000). Potash et al. (2001) ont montré une agrégation familiale des symptômes psychotiques chez des apparentés atteints de patients souffrant de trouble bipolaire de type I. Il est en revanche mieux établi que les parents de patients schizophrènes et de patients bipolaires présentent un risque commun de développer un trouble schizo-affectif, témoignant d'une susceptibilité génétique au moins partielle.

IV.A.2 La génétique moléculaire

Les résultats des études familiales ont permis de déterminer l'appartenance de la schizophrénie et du trouble bipolaire au groupe des maladies à hérédité complexe, caractérisées par l'interaction de facteurs génétiques et d'environnement. A l'issue de ces découvertes, la recherche en psychiatrie génétique a bénéficié des techniques de biologie moléculaire pour l'identification de gènes impliqués.

Les études de liaison mesurent la coségrégation d'un marqueur génétique et de la maladie dans les familles caractérisées par la présence de plusieurs membres atteints. De nombreuses régions candidates pour la schizophrénie (Lewis et al. 2003) et le trouble bipolaire (Segurado et al. 2003) ont été délimitées.

Les études d'association (cas-témoins) comparent les distributions alléliques d'un gène candidat dans des populations de sujets atteints et non-atteints. Ces travaux ont testé de nombreux gènes impliqués dans les mécanismes étiopathogéniques supposés de la schizophrénie et du trouble bipolaire ou dans le mode d'action des psychotropes (Craddock et al. 2001; Shi et al. 2008a). Plus récemment, le développement des études d'association du génome entier (WGA), qui permettent le génotypage de centaines de milliers de polymorphismes, représente une avancée indéniable dans l'identification de gènes de vulnérabilité.

Les études de liaison moléculaire suggèrent que les troubles schizophréniques et bipolaires pourraient partager des loci de susceptibilité (Berrettini 2000), tandis que les études d'association suggèrent l'implication de gènes communs dont le rôle dans l'étiopathogénie de chacun des troubles est supposé (Rybakowski 2008; Shi et al. 2008b).

Le bilan global des études en génétique moléculaire reste nuancé. L'ensemble des travaux souffre d'un manque d'homogénéité méthodologique et nombreux sont les résultats qui n'atteignent pas les seuils de significativité ou n'ont pu être répliqués. L'interprétation des études de liaison, sans connaître le modèle génétique des pathologies, est délicate. L'effet potentiel de facteurs environnementaux sur l'expression des facteurs génétiques pourrait rendre compte des contradictions observées. Enfin, l'hétérogénéité clinique et génétique de la schizophrénie et du trouble bipolaire est un obstacle fondamental à l'interprétation de ces données.

L'un des moyens de réduire l'hétérogénéité génétique sous-jacente consiste en l'identification de sous-types plus homogènes de ces pathologies. L'individualisation de symptômes candidats permet l'appréhension de formes cliniques homogènes et familiales plus susceptibles d'être associées à la transmission de polymorphismes génétiques (Leboyer et al. 1998). La présence de caractéristiques psychotiques au cours des épisodes thymiques chez les patients bipolaires constitue un exemple de symptôme candidat ; cette forme clinique est en effet associée à une augmentation du risque familial de trouble bipolaire (Schulze et al. 2006). L'étude des symptômes productifs suggère en outre que cette dimension clinique serait un phénotype commun au trouble bipolaire et à la schizophrénie. Schurhoff et al. (2003) ont montré que la propension à délirer était plus importante chez des apparentés de patients souffrant de formes de schizophrénie avec une prédominance des symptômes productifs ainsi que chez les apparentés de patients bipolaires avec caractéristiques psychotiques. Ces données témoignent d'une agrégation familiale de la propension à délirer chez les apparentés de patients schizophrènes et bipolaires qui dépasse la dichotomie nosographique classiquement opérée entre ces deux pathologies. Cette approche pourrait augmenter la puissance et la validité des études génétiques. Les résultats d'une étude de liaison incluant des patients schizophrènes et leurs apparentés étaient en faveur d'une implication du chromosome 6p lorsque les symptômes productifs étaient le phénotype retenu, tandis qu'aucun résultat n'a été obtenu en prenant en compte les symptômes négatifs ou une approche nosographique classique (Brzustowicz et al. 1997).

IV.A.3 D'autres lectures de la vulnérabilité génétique : les endophénotypes

IV.A.3.a Définition

La notion d'endophénotype a été développée pour répondre aux besoins de la génétique psychiatrique qui se heurtait aux imprécisions du phénotypage réalisé par les systèmes de classification en cours et rendant les études génétiques difficilement reproductibles et approximatives. Cette démarche cherche à identifier des phénotypes intermédiaires liés à des aspects plus fondamentaux de la fonction et du développement du cerveau. Ce mouvement a largement bénéficié des nouvelles méthodes en neurosciences cognitives et en neuro-imagerie qui ont rendu possible la mise en évidence d'anomalies infracliniques.

Les endophénotypes sont des traits infracliniques, marqueurs de la vulnérabilité génétique à la maladie chez les apparentés non atteints (Leboyer et al. 1998). Ils peuvent être des mesures biochimiques, endocriniennes, neurophysiologiques, neuroanatomiques, cognitives ou neuropsychologiques. En tant que phénotype intermédiaire marqueur de vulnérabilité, un endophénotype doit répondre à un certain nombre de critères : association avec la maladie, indépendance vis-à-vis de l'état (le marqueur doit être stable au cours du temps, reproductible, et présent quelle que soit la phase de la maladie), héritabilité, coségrégation avec la maladie au sein des familles, et prévalence chez les apparentés non atteints plus importante que dans la population générale (Gershon and Goldin 1986; Gottesman and Gould 2003).

IV.A.3.b Endophénotypes cognitifs dans la schizophrénie

Il est aujourd'hui admis que l'une des caractéristiques de la schizophrénie est l'existence de troubles cognitifs affectant à divers degrés plusieurs dimensions, principalement la mémoire verbale, le fonctionnement exécutif et l'attention (Heinrichs and Zakzanis 1998). De nombreux travaux suggèrent que l'ampleur des déficits cognitifs est indépendante de l'intensité de la symptomatologie et relativement stable au cours du temps (Heaton et al. 2001; Galderisi et al. 2009). Il a de plus été clairement établi que les déficits sont présents dès les premiers épisodes schizophréniques. Des données récentes suggèrent, en outre, qu'ils se constitueraient en partie au cours de la période prémorbide (Mesholam-Gately et al. 2009). Il n'y a à ce jour pas d'étude ayant formellement exploré

la coségrégation de la schizophrénie et des déficits cognitifs. Néanmoins, les déficits d'attention soutenue observés chez les apparentés de patients souffrant de schizophrénie semblent associés à l'expression de dimensions schizotypiques (Nuechterlein et al. 2002). D'autres études ont montré, au sein de familles, une association entre la charge génétique pour la schizophrénie et l'ampleur des troubles mnésiques (Cannon et al. 2000; Tuulio-Henriksson et al. 2002) ; l'héritabilité des déficits en mémoire de travail a ainsi été clairement établie (Tuulio-Henriksson et al. 2002).

Une abondante littérature a récemment permis d'identifier la présence de déficits cognitifs chez les apparentés de premier degré non atteints de patients souffrant de schizophrénie (Sitskoorn et al. 2004; Snitz et al. 2006). Ces déficits ont été observés dans l'ensemble des domaines des fonctions cognitives, mais également au niveau du traitement de stimuli de nature émotionnelle à l'aide de tâches de reconnaissance des émotions (Bediou et al. 2007; Gur et al. 2007a). Les résultats obtenus aux tests par les apparentés sont inférieurs à ceux de témoins issus de la population générale, mais leurs performances restent relativement préservées par rapport à celles des patients.

Les déficits cognitifs semblent donc répondre aux critères d'endophénotypes de la schizophrénie. Ces marqueurs aisément mesurables s'annoncent extrêmement contributifs à la compréhension des mécanismes fondamentaux de la maladie et à la caractérisation des facteurs de vulnérabilité génétique en augmentant la puissance des études de liaison. Cependant, si les endophénotypes doivent permettre de simplifier l'accès aux gènes impliqués, il faut considérer que leur manifestation ne résulte pas de l'expression d'un gène unique mais qu'elle répond probablement à un modèle multigénique complexe. Ces phénotypes pourraient en outre refléter l'intervention de facteurs environnementaux et de phénomènes épigénétiques.

IV.A.3.C Endophénotypes cognitifs dans le trouble bipolaire

Suivant les recommandations du National Institute of Mental Health, Glahn et al. (2004) ont démontré que certains domaines cognitifs remplissaient les principaux critères de validité des endophénotypes pour le trouble bipolaire (héritabilité, association avec la maladie, indépendance vis-à-vis de l'état, présence chez les apparentés de premier degré), en particulier la mémoire verbale déclarative et certaines mesures du fonctionnement exécutif (Tableau 5).

En premier lieu, l'héritabilité du fonctionnement cognitif a été démontrée, tant pour le fonctionnement intellectuel global que pour certains domaines spécifiques des activités mentales.

Selon la majorité des études, 50% à 80% des différences individuelles observées dans les performances cognitives pourraient être attribuées à des facteurs génétiques.

De manière relativement constante, les travaux visant à mesurer le fonctionnement neuropsychologique des patients souffrant de trouble bipolaire ont démontré l'existence de déficits à de multiples tests cognitifs (Quraishi and Frangou 2002). La persistance des déficits à distance des épisodes aigus est également robustement établie. Les méta-analyses de Robinson et al. (2006) et Torres et al. (2007) suggèrent que les domaines de la mémoire et de l'apprentissage verbaux, des fonctions exécutives (fluence catégorielle, inhibition, abstraction, flexibilité cognitive), de la vitesse de traitement et de l'attention seraient particulièrement concernés.

Enfin, des troubles cognitifs ont été mis en évidence chez les apparentés non atteints de premier degré des patients souffrant de trouble bipolaire, comme en attestent deux récentes méta-analyses (Arts et al. 2008; Bora et al. 2009).

La majorité des travaux suggère que les patients bipolaires présenteraient des déficits moins importants que les patients schizophrènes. Les mesures de quotient intellectuel seraient supérieures à celles des sujets schizophrènes tandis que l'ensemble des domaines cognitifs explorés seraient mieux préservés, en euthymie comme en phase aiguë (Quraishi and Frangou 2002). Certains résultats témoignent de l'existence d'un gradient dans l'intensité des déficits cognitifs entre les patients schizophrènes, les plus perturbés, les patients bipolaires, aux performances intermédiaires, et les apparentés de premier degré, dont les capacités cognitives sont mieux préservées (Zalla et al. 2004; Szoke et al. 2006). Ce gradient se retrouve au sein même des apparentés, les apparentés des patients bipolaires ayant un fonctionnement cognitif relativement mieux préservé que celui des apparentés de patients schizophrènes (Schubert and McNeil 2005; Seidman et al. 2006).

Tableau 4 : Domaines neurocognitifs considérés comme des marqueurs endophénotypiques potentiels du trouble bipolaire. D'après Glahn et al. 2004.

Critères de validité d'un endophénotype				
Domaine cognitif	Fortement héritable	Associé à la maladie	Indépendant de l'état clinique (déficit prouvé en rémission symptomatique)	Co-ségrégation avec la maladie dans les familles (sujets non malades présentant le déficit)
Fonctionnement intellectuel global (QI)	Oui	Non	-	-
Vitesse de traitement de l'information/rapidité psychomotrice	Oui	Oui	Oui	Inconnu
Attention soutenue	Oui	Oui	Oui	Inconnu
Fonctionnement exécutif/mémoire de travail	Oui	Oui	Oui	Oui
Apprentissage verbal et mémoire	Oui	Oui	Oui	Oui
Apprentissage visuel et mémoire	Oui	Inconnu	Inconnu	Inconnu

IV.A.3.d L'interférence est-elle un endophénotype potentiel dans la schizophrénie et le trouble bipolaire ?

L'héritabilité des performances au test de Stroop a pu être récemment démontrée à travers une étude menée auprès de 80 paires de jumeaux monozygotes et 29 paires de dizygotes (Taylor 2007). S'il n'a pas été formellement établi que l'effet d'interférence au Stroop Emotionnel était héritable, on peut néanmoins légitimement le supposer compte tenu de l'héritabilité de l'effet Stroop et de certaines composantes du traitement des émotions (Gur et al. 2007b).

De nombreuses études en neuropsychologie cognitive ont mis en évidence une augmentation de l'effet d'interférence chez les patients souffrant de schizophrénie et de trouble bipolaire (Quraishi and Frangou 2002 ; Henik and Salo 2004). Dans le trouble bipolaire en particulier, cette propension à l'interférence persiste en euthymie, fournissant un argument fort en faveur d'un marqueur trait de la maladie (Torres et al. 2007 ; Robinson et al. 2006). Néanmoins, bien que le déficit persiste à distance des phases aiguës, certaines études suggèrent, dans les deux pathologies, une amélioration des performances au Stroop, ce qui n'exclut pas l'intervention de facteurs d'état (Martinez-Aran et al. 2004a ; McGrath et al. 1997).

Les données concernant l'expression de l'interférence émotionnelle chez les patients schizophrènes et délirants en phase de rémission sont quasiment inexistantes, les études publiées jusqu'alors s'adressaient à des patients en phase productive. L'objectif de ces travaux était d'apprécier l'impact de la valence émotionnelle des stimuli sur les processus attentionnels et inhibiteurs et l'implication éventuelle de l'interférence émotionnelle sur la symptomatologie délirante (Fear et al. 1996 ; Bentall and Kaney 1989 ; Kinderman et al. 2003). Un autre moyen d'apprécier l'indépendance vis-à-vis de l'état est la recherche de corrélations entre l'amplitude de l'effet d'interférence et l'intensité de la symptomatologie. Nous avons ainsi observé à l'issue des travaux menés dans notre laboratoire que l'index d'interférence paranoïde dans le groupe de patients schizophrènes était significativement corrélé au score obtenu à la sous-échelle positive de la PANSS (cf partie III), confirmant les résultats de l'étude de Bentall et Kaney (1989). A l'inverse, un biais envers des images relatives au thème paranoïde a été démontré à la fois chez des patients schizophrènes délirants et non délirants au cours d'un paradigme d'inhibition de retour (Moritz and Laudan 2007), suggérant que l'hypervigilance envers les stimuli menaçants pourrait ne pas être uniquement un facteur d'état.

L'étude de Kerr et al. (2005), qui a mesuré l'effet d'interférence au test de Stroop Emotionnel chez des patients bipolaires en phase dépressive, maniaque et en euthymie, s'annonçait extrêmement pertinente pour l'évaluation de l'implication de marqueurs de trait et d'état dans le phénomène d'interférence émotionnelle. Les auteurs n'ont malheureusement pas contrôlé le temps de réponse à la carte neutre, ce qui limite l'interprétation de l'interférence émotionnelle. Cependant, aucune différence n'a été observée entre les groupes de patients. En outre, aucune corrélation n'a été observée entre les index d'interférence et la symptomatologie thymique, aussi bien dans les études publiées (Lyon et al. 1999 ; Bentall and Thompson 1990) que dans nos propres travaux.

A l'instar d'autres fonctions cognitives, l'interférence a été mesurée chez des apparentés de patients schizophrènes et bipolaires. De nombreuses études ont démontré une perturbation des performances chez les apparentés en comparaison à des sujets témoins issus de la population générale (Suhr 1997; Dollfus et al. 2002; Rybakowski and Borkowska 2002; Christensen et al. 2006; Klemm et al. 2006; Mulet et al. 2007; Bora et al. 2008; Filbey et al. 2008). Cependant, d'autres études ont obtenu des résultats contradictoires (Schreiber et al. 1995; Kremen et al. 1998; Laurent et al. 2000; Sobczak et al. 2003; Ferrier et al. 2004). En outre, une seule étude à notre connaissance a utilisé un test de Stroop Emotionnel chez des apparentés de patients bipolaires ; Gotlib et al. (2005) ont mis en évidence une augmentation de l'effet d'interférence envers des mots de thèmes « manie irritable » et « menace sociale » chez des enfants de patients bipolaires.

L'ensemble de ces données suggère que l'interférence au test de Stroop constitue un marqueur de trait des troubles schizophréniques et bipolaires et un endophénotype potentiel dans ces deux pathologies. Malgré la pauvreté de la littérature dans le domaine, les données concernant l'interférence émotionnelle suggèrent qu'elle pourrait constituer un marqueur trait du trouble bipolaire et de la schizophrénie (Gotlib et al. 2005 ; Moritz and Landau 2007).

Une seule étude à notre connaissance a directement comparé les performances de patients schizophrènes (N=25), bipolaires (N=37) et de leurs apparentés respectifs (N=22 et N=33) à un test de Stroop Couleur (Zalla et al. 2004); tous les sujets présentaient une augmentation de l'effet d'interférence par rapport à des sujets témoins sans antécédents personnels et familiaux de trouble psychiatrique, suggérant que l'interférence au Stroop constituerait un facteur de vulnérabilité commun aux deux troubles. Aucune étude n'a exploré de manière comparative l'interférence émotionnelle chez des apparentés de patients schizophrènes et bipolaires.

Afin de préciser le statut de l'interférence comme marqueur de vulnérabilité aux troubles schizophréniques et bipolaires, nous avons réalisé une étude exploratoire comparant les performances aux Stroop Couleur et Emotionnel chez des apparentés de premier degré non atteints.

IV.B MESURE DE L'INTERFERENCE AUX TESTS DE STROOP COULEUR ET EMOTIONNEL CHEZ LES APPARENTES NON ATTEINTS DE PATIENTS SOUFFRANT DE SCHIZOPHRENIE PARANOÏDE ET DE TROUBLE BIPOLAIRE : DIFFERENTS MARQUEURS DE VULNERABILITE ?

La dernière partie de notre travail de doctorat a consisté en l'exploration comparative de l'effet d'interférence dans ses aspects cognitifs et émotionnels chez des apparentés de premier degré de patients schizophrènes et bipolaires à notre version des tests de Stroop et de Stroop Emotionnel.

Cette étude a fait l'objet de la publication suivante : « Besnier N, Richard F, Zendjidjian X et al. Stroop and emotional Stroop interference in unaffected relatives of patients with schizophrenic and bipolar disorders: Distinct markers of vulnerability? The World Journal of Biological Psychiatry 2009;25:1-10 ». Le manuscrit figure en annexe IV. Nous présentons ci-dessous une synthèse de ce travail et de cette quatrième partie.

Synthèse

L'objectif de notre étude était de comparer les performances d'apparentés de patients schizophrènes et bipolaires aux tests de Stroop Couleur et Emotionnel. Nous fondant sur les résultats de notre précédente étude (partie III) et sur les données de la littérature, nous avons émis l'hypothèse que les deux groupes présenteraient, au test de Stroop Couleur, une augmentation de l'effet d'interférence et au test de Stroop Emotionnel, un biais envers les émotions relatives à la psychopathologie du trouble.

Les performances d'apparentés de premier degré non atteints de patients schizophrènes (SZ-rel, N=30), de patients bipolaires (BP-rel, N=30) et de sujets témoins sans antécédents personnels ni familiaux de trouble psychiatrique (N=60) ont été comparées aux tests de Stroop Couleur et Emotionnel. Le Stroop Emotionnel a été conçu lors d'un travail préliminaire pour inclure des stimuli relatifs à la psychopathologie des troubles schizophréniques et bipolaires (Besnier et al. 2008) (cf. partie II). En format carte, ce test comprenait des mots dépressifs, paranoïdes,

maniaques et neutres. Une carte « couleur » constituée de non-mots imprimés en couleur a été incluse en tant que carte contrôle. Le temps de réponse désignait le temps requis pour que le patient dénomme la couleur de tous les stimuli d'une carte ; l'index d'interférence a été obtenu en soustrayant le temps de réponse à la carte neutre des temps de réponse à chacune des cartes émotionnelles ; enfin, le nombre d'erreurs a été comptabilisé pour chaque carte.

L'interférence au Stroop Couleur comme marqueur de vulnérabilité de la schizophrénie

Conformément à nos prédictions et aux données établies de la littérature, l'effet d'interférence était significativement plus important dans le groupe SZ-rel que dans le groupe témoin (Suhr 1997; Dollfus et al. 2002; Rybakowski and Borkowska 2002; Klemm et al. 2006; Mulet et al. 2007; Filbey et al. 2008). Ce résultat suggère que le déficit d'inhibition constitue un marqueur de vulnérabilité de la schizophrénie.

A l'inverse, nous n'avons pas retrouvé d'augmentation de l'interférence dans le groupe BP-rel. Ce résultat contredit certaines études (Christensen et al. 2006 ; Bora et al. 2008) qui suggéraient que la propension à l'interférence constituait un marqueur de vulnérabilité commun aux deux troubles. Des arguments méthodologiques peuvent expliquer ces différences de résultats, notamment la faible taille de notre échantillon et l'usage d'une correction de Bonferroni qui ont pu limiter la mise en évidence de différences entre les performances des groupes BP-rel et témoin.

Si l'on ne peut exclure la possibilité que l'effet d'interférence soit un marqueur de vulnérabilité du trouble bipolaire, il est vraisemblable que ce marqueur soit plus robustement associé à la schizophrénie. Cette hypothèse rejoint les conclusions de certains travaux qui ont montré que les atteintes du fonctionnement cognitif étaient plus prononcées chez les apparentés de patients schizophrènes que chez les apparentés de patients bipolaires (Schubert and McNeil 2005; Seidman et al. 2006).

L'interférence émotionnelle comme marqueur de vulnérabilité du trouble bipolaire

Au test de Stroop Emotionnel, les temps de réaction globaux dans le groupe SZ-rel étaient significativement plus longs que ceux obtenus par les groupes BP-rel et témoin. Chez les apparentés de patients schizophrènes, l'allongement des temps de réaction, qui résultent de la sollicitation de différents aspects du traitement de l'information, et non des index d'interférence, peut être interprété comme une perturbation cognitive globale qui serait plus prononcée dans cette population que chez les apparentés de patients bipolaires (Schubert and McNeil 2005; Seidman et al. 2006).

A l'inverse, les index d'interférence au Stroop Emotionnel, qui mesurent de manière spécifique l'impact de la valence émotionnelle sur les processus d'inhibition cognitive, étaient plus élevés dans le groupe BP-rel envers les mots dépressifs que dans les autres groupes. On peut supposer que la nature émotionnelle de l'information à traiter est nécessaire pour dépasser les capacités d'inhibition et susciter un effet d'interférence chez les BP-rel.

Les analyses intra-groupes au test de Stroop Emotionnel ont montré que seuls les BP-rel présentaient une altération spécifique des performances en fonction de la valence émotionnelle de l'information à traiter : élévation du temps de réaction et de l'index d'interférence avec les mots dépressifs, plus grand nombre d'erreurs avec les mots positifs. Ces résultats illustrent l'existence de biais envers les stimuli relatifs aux informations de nature négative (mots dépressifs) comme positive (mots maniaques).

Ces résultats sont concordants avec une étude préalable qui a mis en évidence une augmentation de l'effet d'interférence envers des mots maniaques chez des apparentés de patients bipolaires (Gotlib et al. 2005).

L'identification de biais émotionnels chez les apparentés de premier degré, conjointement à la mise en évidence de l'indépendance de ces biais vis-à-vis de la symptomatologie thymique chez les sujets atteints, permet de conclure que l'interférence émotionnelle dans le trouble bipolaire pourrait constituer un marqueur de vulnérabilité au trouble et un endophénotype potentiel.

DISCUSSION GENERALE

La pertinence de la distinction catégorielle des troubles schizophréniques et bipolaires est depuis plus d'un siècle source de débat : certaines dimensions cliniques et physiopathologiques sont communes à ces deux pathologies tandis que d'autres tendent, à l'inverse, à les différencier. Les données issues de la génétique épidémiologique et moléculaire ont permis des avancées majeures dans la compréhension de la vulnérabilité à ces deux troubles, mais leur contribution à la question de leur continuité reste modeste.

L'exploration des processus cognitifs et émotionnels, à l'interface entre comportement et anomalies cérébrales, constitue une approche incontournable de la recherche en psychiatrie biologique. Des perturbations de ces processus ont été largement démontrées dans les troubles schizophréniques et bipolaires. Dans ce travail de doctorat, nous avons choisi comme objet d'étude le déficit d'inhibition, une dimension transnosographique en psychiatrie aux manifestations cliniques problématiques, telles que l'impulsivité, et sous-tendue par un dysfonctionnement du cortex préfrontal. Une des traductions de l'inhibition dans sa dimension cognitive est le phénomène de l'interférence qui peut être mesuré par le test de Stroop Couleur et, dans ses aspects émotionnels, par le test de Stroop Emotionnel.

Que mesure-t-on avec les tests de Stroop ?

Les différentes théories avancées pour expliquer l'effet Stroop convergent sur l'existence d'une compétition entre deux dimensions du même stimulus dont le traitement repose sur la mise en jeu de deux voies parallèles par un système attentionnel de capacité limitée (MacLeod 1991). L'exécution de la tâche suppose l'inhibition de la dimension non pertinente du stimulus (la lecture du mot) afin de répondre au stimulus pertinent (la dénomination de la couleur). Ce dernier processus sollicite de plus amples ressources attentionnelles que le premier, et le coût attentionnel correspond à l'effet d'interférence. L'expression de l'effet d'interférence témoigne du fonctionnement du cortex cingulaire antérieur qui coordonne et intègre les informations en provenance de différents sous-systèmes attentionnels impliqués dans les différentes étapes du traitement des stimuli et avec lesquels il entretient des connections fonctionnelles (Peterson et al. 1999). La mesure des temps de réponse dans la condition incongruente du test de Stroop inclut le temps de réalisation de diverses opérations cognitives, telles que le traitement sensoriel, l'attention sélective, la mémoire de travail,

la sélection de la réponse et la réponse motrice (Peterson et al. 1999). C'est pourquoi le calcul de l'index d'interférence, qui contrôle le temps de dénomination de stimuli colorés non sémantiques, est nécessaire pour une mesure précise de l'interférence.

Dans le test de Stroop Emotionnel, les stimuli ne sont pas des noms de couleur mais des noms communs émotionnellement chargés. L'allongement spécifique de l'effet d'interférence avec des mots d'une valence émotionnelle donnée traduit la difficulté d'inhiber des stimuli qui sont relatifs aux préoccupations spécifiques des sujets. Algom et al. (2004) ont suggéré que « l'effet Stroop Emotionnel » était distinct de l'effet Stroop car les dimensions en compétition (la couleur de l'encre et le mot émotionnel) n'entretiennent pas de relation sémantique. Or, l'existence d'une telle relation sémantique n'intervient pas dans la définition originale de l'effet Stroop. Les stimuli utilisés dans le Stroop Emotionnel nécessitent bien le traitement parallèle de deux informations en compétition (dénomination de la couleur et lecture du mot) et répondent, en ce sens, aux conditions permettant la mise en jeu d'une interférence (Dalgleish 2005). Une autre critique assénée au test de Stroop Emotionnel stipule que l'augmentation des temps de réponse aux mots émotionnels serait le résultat d'un allongement non spécifique de la vitesse de traitement liée à la nature émotionnelle de l'information, et non d'une focalisation attentionnelle sélective sur un type d'informations. A cette critique, on peut opposer la mise en évidence d'un effet d'interférence chez des sujets souffrant de trouble émotionnel envers des stimuli relatifs à la psychopathologie du trouble, et l'absence d'interférence émotionnelle dans des groupes cliniques et subcliniques (Dalgleish 2005 ; Williams et al. 1996). Enfin, la neuroimagerie a démontré que les tâches de Stroop Couleur et Emotionnel sollicitaient les mêmes structures cérébrales, en particulier le cortex cingulaire antérieur qui s'impose comme le substrat central de l'interférence (Compton et al. 2003).

Aspects cognitifs de l'interférence dans les troubles schizophréniques et bipolaires

Contrairement à la majorité des fonctions cognitives qui sont plus perturbées dans la schizophrénie que dans la manie, l'inhibition semble altérée de manière comparable dans les deux pathologies. Le déficit d'inhibition et, plus spécifiquement, l'augmentation de l'effet d'interférence constituent ainsi des dimensions essentielles des états maniaques. Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre l'interférence et la symptomatologie, ni dans les phases productives de schizophrénie, ni dans les phases maniaques. Les conduites impulsives et les comportements désinhibés qui s'expriment clairement au cours de ces états pathologiques seraient plutôt l'expression du déficit des processus d'inhibition dans leur dimension motrice.

Si l'effet d'interférence persiste à distance des phases aiguës, son intensité est alors significativement réduite, suggérant l'intervention de facteurs de trait et d'état. C'est au cours des phases de rémission qu'émerge une différence entre les performances des patients schizophrènes et bipolaires au test de Stroop Couleur : l'effet d'interférence serait moins intense chez les seconds que chez les premiers (Frangou et al. 2006). Des résultats contradictoires ont néanmoins été rapportés (Verdoux and Liraud 2000 ; Zalla et al. 2004) ; l'influence potentielle de symptômes résiduels dans ces deux travaux pourrait contribuer à expliquer l'importance des perturbations observées chez les bipolaires. Par ailleurs, il a été démontré que la dimension psychotique présente dans certaines formes cliniques de troubles bipolaires serait associée à une plus grande perturbation des fonctions cognitives (Albus et al. 1996a). Les symptômes psychotiques seraient donc situés le long d'un continuum allant de la schizophrénie aux troubles de l'humeur, avec un gradient de sévérité de l'atteinte cognitive. Ceci souligne la nécessité d'identifier des formes cliniques aux phénotypes plus homogènes.

La mise en évidence d'une propension à l'interférence chez des apparentés de premier degré non atteints de patients schizophrènes et bipolaires montre qu'il s'agit d'un facteur de vulnérabilité commun aux deux troubles (Zalla et al. 2004 ; Besnier et al. 2009). A l'instar d'autres fonctions cognitives, ce déficit pourrait être plus prononcé chez les apparentés de patients souffrant de schizophrénie et plus robustement associé à cette pathologie ; cette hypothèse mérite néanmoins de plus amples investigations.

Les données issues de la neuroimagerie ont permis d'identifier les structures cérébrales impliquées dans la mise en jeu de l'interférence au Stroop dans les troubles schizophréniques et bipolaires. Les études menées chez les patients souffrant de schizophrénie ont montré, de manière consistante, une modification de l'activation des structures impliquées dans le contrôle attentionnel (CCA et cortex dorso-latéral) en comparaison à des sujets témoins (Carter et al. 1997; Yucel et al. 2002; Weiss et al. 2003; Weiss et al. 2007; Krabbendam et al. 2009; Ungar et al. 2010). Ce déficit pourrait être particulièrement prononcé en phase aiguë, et s'atténuer avec la rémission des symptômes positifs (Weiss et al. 2003 ; Weiss et al. 2007 ; Krabbendam et al. 2009). Becker et al. (2008) ont étudié les corrélats cérébraux de l'interférence au Stroop chez des apparentés de premier degré non atteints de patients schizophrènes : en comparaison à des sujets contrôles, une diminution d'activité cérébrale a été identifiée au niveau du cortex dorsolatéral, mais pas au niveau du CCA. La perturbation fonctionnelle du cortex dorsolatéral pourrait constituer un marqueur de trait de la maladie, tandis que la diminution d'activité du CCA serait plus spécifiquement associée à l'expression phénotypique de la maladie.

Blumberg et al. (2003) ont publié une étude particulièrement intéressante pour la compréhension des bases neurales de l'interférence dans trouble bipolaire. Les auteurs ont enregistré les modifications de l'intensité du signal en IRM fonctionnelle au cours d'un test de Stroop chez des patients bipolaires maniaques, déprimés et euthymiques, en comparaison avec des sujets sains. Chez les bipolaires, la mise en jeu de l'interférence était associée à une diminution de l'activité de la partie rostrale du cortex préfrontal ventral gauche. Cette anomalie était présente dans les trois groupes de patients, suggérant qu'il s'agit d'un marqueur de trait. En revanche, des modifications spécifiques de l'activité du cortex préfrontal ventral ont été mises en évidence en fonction de la phase : moindre activation du cortex préfrontal ventral droit chez les maniaques par rapport aux euthymiques, et plus grande activation du cortex préfrontal ventral gauche chez les déprimés. Dans le trouble bipolaire, les anomalies du cortex préfrontal ventral, qui est supposé exercer un rôle central dans l'inhibition de réponses pré-sélectionnées et le contrôle des comportements motivationnels et affectifs, pourraient rendre compte des comportements impulsifs et de la labilité émotionnelle qui caractérisent cette pathologie. Ces résultats ont été confirmés par Kronhaus et al. (2006) qui suggèrent l'existence d'une corrélation entre les anomalies fonctionnelles du cortex préfrontal ventral gauche et l'intensité de la dépression. D'autres travaux rapportent néanmoins l'existence d'anomalies de l'activité du CCA, du cortex dorsolatéral et du cortex frontal inférieur chez des patients bipolaires stabilisés, proches des anomalies observées dans la schizophrénie (Gruber et al. 2004; Roth et al. 2006).

En conclusion, l'augmentation de l'interférence au test de Stroop est un facteur de vulnérabilité commun aux troubles schizophréniques et bipolaires dont l'expression varie quantitativement avec l'expression phénotypique et la phase de la maladie, sans qu'aucun corrélât clinique spécifique n'ait été identifié. Cette anomalie pourrait se manifester de manière plus prononcée dans les troubles schizophréniques que bipolaires. L'exploration des corrélats cérébraux de l'effet d'interférence a permis d'identifier des anomalies communes impliquant le CCA, structure centrale dans la régulation de l'attention. Dans le trouble bipolaire, une implication plus spécifique du cortex préfrontal ventral a été suggérée, témoignant des troubles de la régulation motivationnelle et affective dans cette pathologie.

Aspects émotionnels de l'interférence dans les troubles schizophréniques et bipolaires

L'utilisation du test de Stroop Emotionnel chez des patients souffrant de schizophrénie a montré un biais émotionnel envers les mots « paranoïdes », c'est-à-dire relatifs aux idées de persécution. L'ampleur de ces biais est corrélée à l'intensité des symptômes positifs, ce qui questionne leur rôle dans le développement et/ou le maintien des idées délirantes (Bentall and Kaney 1989). La nature des biais paranoïdes et leur implication psychopathologique ont été mieux précisés à l'aide des résultats d'autres paradigmes expérimentaux, tels que l'exploration de scènes visuelles (Phillips et al. 2000; Green et al. 2003) et l'inhibition de retour (Moritz and Laudan 2007). L'activation cognitive observée en réponse à la présentation de stimuli paranoïdes serait un phénomène précoce, survenant à un stade de traitement automatique de l'information (Moritz and Laudan 2007). A ce phénomène pré-attentif, pourrait s'ajouter l'effet d'un trouble du jugement et du raisonnement, conduisant à une interprétation paranoïde de l'événement en cours (Moritz and Woodward 2006). Ces biais pourraient également correspondre à l'attribution d'une signification émotionnelle à un événement neutre (Phillips et al. 2000). La présence de biais paranoïdes chez des patients schizophrènes délirants et non délirants suggère qu'ils représentent une condition nécessaire mais non suffisante à la production d'idées délirantes. D'autres travaux ont également montré la présence de biais envers des stimuli émotionnels non paranoïdes, témoignant de la réactivité émotionnelle des patients schizophrènes qui est susceptible d'influencer le traitement cognitif. Cela est consistant avec la mise en évidence, dans notre travail, d'une corrélation entre les biais émotionnels et le sous-score *emotional distress* de la PANSS (partie IIIB). Néanmoins, l'amplitude de l'effet d'interférence reste plus importante envers les stimuli de valence paranoïde.

Notre étude présentée en partie IV était la seule, à notre connaissance, à avoir mesuré l'interférence émotionnelle chez des apparentés non atteints de patients schizophrènes. L'absence de biais chez les apparentés ainsi que les résultats des études de corrélations en phase aiguë chez les sujets atteints ne permettent pas de conclure que l'interférence émotionnelle constitue un facteur de vulnérabilité aux troubles schizophréniques.

L'enregistrement des modifications d'activité cérébrale lors de la mise en jeu de l'interférence émotionnelle chez des sujets souffrant de schizophrénie pourrait éclaircir la nature des mécanismes sous-tendant les symptômes productifs. Epstein et al. (1999) ont ainsi montré une augmentation de l'activité des structures mésolimbiques et une réduction de l'activité du cortex dorsolatéral en réponse à la présentation de stimuli paranoïdes chez les sujets présentant des symptômes positifs.

Ce pattern d'anomalies était également observable avec des stimuli neutres, confortant l'hypothèse que les patients schizophrènes pourraient attribuer une valence émotionnelle à des événements neutres qui revêtaient alors un caractère menaçant. Des interactions pathologiques entre les structures impliquées dans le traitement des émotions et le contrôle attentionnel ont été également rapportées par Park et al. (2008) qui ont montré que les patients schizophrènes présentaient, par rapport aux témoins, un déficit de déactivation de la portion subgéniale du CCA et une augmentation relative de l'activation du cortex dorsolatéral. Ces résultats suggèrent que le déficit de modulation de l'interférence émotionnelle par les processus cognitifs chez les patients schizophrènes pourrait être lié à un déficit de l'inhibition de la portion affective du CCA lorsque la demande attentionnelle augmente. Malgré l'intérêt de ces résultats, les connaissances concernant le substrat de l'interférence émotionnelle dans la schizophrénie restent limitées.

Dans la partie IIIB de ce travail, nous avons montré que les patients souffrant de trouble bipolaire en phase maniaque présentaient des biais émotionnels envers les stimuli de thèmes dépressifs et maniaques, c'est-à-dire relatifs à la psychopathologie du trouble. De manière remarquable, cet effet d'interférence était observable envers les mots de tonalité négative comme positive. Ceci suggère que le déficit d'inhibition des patients maniaques se manifeste quelle que soit la valence des stimuli. Dans ce contexte, l'interférence émotionnelle pourrait traduire l'impact de l'hyperréactivité émotionnelle, inhérente à la manie, sur les processus d'inhibition cognitive (Henry et al. 2003). En phase dépressive en revanche, les biais émotionnels mis en évidence ne s'exerçaient qu'envers les mots de tonalité dépressive (Lyon et al. 1999). Si la réactivité émotionnelle est une dimension susceptible d'être inhibée au cours des phases dépressives, certaines formes cliniques de dépression bipolaire pourraient, à l'inverse, être caractérisées par une hyperréactivité émotionnelle (Henry et al. 2007b). Une mesure des biais au Stroop Emotionnel dans de plus grands échantillons de patients bipolaires en phase dépressive pourrait contribuer à distinguer deux sous-types de dépressions, hyporéactive et hyperréactive, par une propension différentielle à l'interférence émotionnelle.

En euthymie, la mise en évidence d'une interférence émotionnelle (Kerr et al. 2005) et d'une déactivation relative du cortex préfrontal ventral au cours du test de Stroop Emotionnel (Malhi et al. 2005) pourrait témoigner de la persistance d'une hyperréactivité émotionnelle (Henry et al. 2008b). Celle-ci jouerait un rôle majeur dans la vulnérabilité aux facteurs d'environnement et au déclenchement des rechutes.

De nombreux arguments suggèrent que l'interférence émotionnelle constitue un marqueur de vulnérabilité du trouble bipolaire. En témoignent l'importance des biais émotionnels en euthymie, l'absence de corrélations entre l'interférence et la symptomatologie thymique et la mise en évidence

de biais envers des stimuli maniaques comme dépressifs chez les apparentés de premier degré non atteints de patients bipolaires (Gotlib et al. 2005 ; Besnier et al. 2009).

En conclusion, l'interférence émotionnelle pourrait distinguer les troubles schizophréniques et bipolaires. Dans la schizophrénie, ce phénomène, impliqué dans le maintien ou le développement des symptômes productifs, serait principalement déterminé par des facteurs d'état ; dans le trouble bipolaire, de nombreux arguments suggèrent que l'interférence émotionnelle constitue un marqueur de vulnérabilité.

Limites et perspectives

L'étude de l'interférence dans ses aspects cognitifs et émotionnels, ses liens avec la symptomatologie et son implication dans la vulnérabilité aux troubles schizophréniques et bipolaires peut se fonder sur les résultats aux tests de Stroop Couleur et Emotionnel obtenus chez les patients au cours et à distance des phases aiguës ainsi que chez leurs apparentés non atteints de premier degré. Nos travaux ont permis de compléter les données de la littérature et d'identifier des aspects de l'interférence qui permettaient de rapprocher ou bien de distinguer la schizophrénie et le trouble bipolaire. Malheureusement, nous n'avons pas pu explorer l'interférence à travers l'ensemble des états pathologiques, notamment dans le trouble bipolaire. Nous avons privilégié l'étude en phase maniaque où le déficit d'inhibition et la dérégulation des émotions sont particulièrement prononcés, mais l'inclusion de patients dépressifs et mixtes aurait peut-être permis de préciser la nature des biais émotionnels, les études préalables étant limitées. En particulier, il serait intéressant de comparer l'interférence émotionnelle au cours des dépressions hyperréactives et hyporéactives. Nous n'avons également pas pu réévaluer les performances des patients schizophrènes et bipolaires à distance des phases aiguës. Cette approche, dans laquelle les patients constituent leurs propres témoins, est méthodologiquement idéale pour l'identification de facteurs trait et état. Néanmoins, plusieurs études ont clairement démontré la persistance d'une interférence élevée au Stroop et d'anomalies cérébrales sous-jacentes au cours des phases de stabilité clinique (McGrath et al. 1997 ; Martinez-Aran et al. 2004b ; Blumberg et al. 2003 ; Malhi et al. 2005). Enfin, on peut reprocher à la dernière partie de notre étude de ne pas avoir inclus les probants en parallèle de leurs apparentés de premier degré. Ce type d'étude exploratoire justifierait d'être conduit de manière longitudinale, sur des grandes cohortes de patients schizophrènes et bipolaires.

L'usage d'une version carte des tests de Stroop, bien que plus sensible à la psychopathologie, présente des limites d'un point de vue méthodologique. L'intérêt des versions informatisées réside dans la précision des mesures et la possibilité de couplage à des méthodes d'imagerie nécessaires à l'investigation des mécanismes neuraux de l'interférence.

La question de l'influence des traitements médicamenteux, constante dans la recherche en psychiatrie, doit, finalement, être abordée. On ne peut exclure l'intervention d'un effet des médicaments psychotropes dans les résultats obtenus, bien que la littérature ne rapporte pas d'impact de ces traitements sur le phénomène d'interférence. Cependant, nous avons tâché, à chaque étape de notre travail, de prêter attention à ce facteur et de contrôler son impact en homogénéisant la nature des traitements reçus et en mesurant son effet potentiel sur les performances.

Références

- Abramczyk, R. R., D. E. Jordan, et al. (1983). "'Reverse' Stroop effect in the performance of schizophrenics." *Percept Mot Skills* **56**(1): 99-106.
- Addington, J. and D. Addington (1998). "Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder." *Schizophr Res* **32**(3): 171-181.
- Adida, M., L. Clark, et al. (2008). "Lack of insight may predict impaired decision making in manic patients." *Bipolar Disord* **10**(7): 829-837.
- Aggleton, J. and M. Brown (1999). "Episodic memory, amnesia and the hippocampal-anterior thalamic axis." *Behav Brain Sci* **22**: 425-489.
- Akiskal, H. S., J. M. Azorin, et al. (2003). "Proposed multidimensional structure of mania: beyond the euphoric-dysphoric dichotomy." *J Affect Disord* **73**(1-2): 7-18.
- Albus, M., W. Hubmann, et al. (1996a). "Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders." *Acta Psychiatr Scand* **94**(2): 87-93.
- Albus, M., W. Hubmann, et al. (1996b). "Neuropsychological impairment in first-episode and chronic schizophrenic patients." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **246**(5): 249-255.
- Aleman, A., R. Hijman, et al. (1999). "Memory Impairment in Schizophrenia: A Meta-Analysis." *Am J Psychiatry* **156**(9): 1358-1366.
- Alexander, G., M. Delong, et al. (1986). "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex." *Annual Review of Neurosciences* **9**.
- Algom, D., E. Chajut, et al. (2004). "A rational look at the emotional stroop phenomenon: a generic slowdown, not a stroop effect." *J Exp Psychol Gen* **133**(3): 323-338.
- Alpert, M., S. Rosenberg, et al. (2000). "Prosody and lexical accuracy in flat affect schizophrenia." *Psychiatry Res* **27**: 107-118.
- Altshuler, L. L., G. Bartzokis, et al. (2000). "An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia." *Biol Psychiatry* **48**: 147-162.
- Altshuler, L. L., J. Ventura, et al. (2004). "Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects." *Biol Psychiatry* **56**(8): 560-569.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV*. Washington, D.C., American Psychiatric Association.
- an der Heiden, W. and H. Hafner (2000). "The epidemiology of onset and course of schizophrenia." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **250**(6): 292-303.
- Andreasen, N. C., D. S. O'Leary, et al. (1997). "Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients." *Lancet* **349**(9067): 1730-1734.
- Angelini, L., A. Mazzuchi, et al. (1981). "Focal lesion of the right cingulum: A case report in a child." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **44**: 355-357.
- Angst, F., H. H. Stassen, et al. (2002). "Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years." *J Affect Disord* **68**(2-3): 167-181.
- Angst, J. and A. Gamma (2002). Prevalence of Bipolar Disorders : traditional and novel approaches. *Clinical approaches in Bipolar Disorders* **1**: 10-14.
- Antonova, E., T. Sharma, et al. (2004). "The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review." *Schizophr Res* **70**(2-3): 117-145.
- Arts, B., N. Jabben, et al. (2008). "Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives." *Psychol Med* **38**(6): 771-785.
- Baddeley, A. (1992). "Working memory." *Science* **255**: 556-559.

- Baddeley, A. D. (1986). Working memory. Nex York, Oxford University Press.
- Balanza-Martinez, V., R. Tabares-Seisdedos, et al. (2005). "Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study." Psychother Psychosom **74**(2): 113-119.
- Barch, D. M., C. S. Carter, et al. (1999). "Increased stroop facilitation effects in schizophrenia are not due to increased automatic spreading activation." Schizophr Res **39**(1): 51-64.
- Bearden, C. E., K. M. Hoffman, et al. (2001). "The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review." Bipolar Disord **3**(3): 106-150; discussion 151-103.
- Bechara, A., Damasio, A.R., et al. (1994). "Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex". Cognition **50**(1-3): 7-15.
- Bechara, A., D. Tranel, et al. (1995). "Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans." Science **269**: 1115-1118.
- Becker, T. M., J. G. Kerns, et al. (2008). "Prefrontal dysfunction in first-degree relatives of schizophrenia patients during a Stroop task." Neuropsychopharmacology **33**(11): 2619-2625.
- Bediou, B., F. Asri, et al. (2007). "Emotion recognition and genetic vulnerability to schizophrenia." Br J Psychiatry **191**: 126-130.
- Benazzi, F. (2001). "Major depressive episodes with hypomanic symptoms are common among depressed outpatients." Compr Psychiatry **42**(2): 139-143.
- Bentall, R. P. and S. Kaney (1989). "Content specific information processing and persecutory delusions: an investigation using the emotional Stroop test." Br J Med Psychol **62 (Pt 4)**: 355-364.
- Bentall, R. P. and M. Thompson (1990). "Emotional Stroop performance and the manic defence." Br J Clin Psychol **29 (Pt 2)**: 235-237.
- Berrettini, W. H. (2000). "Susceptibility loci for bipolar disorder: overlap with inherited vulnerability to schizophrenia." Biol Psychiatry **47**(3): 245-251.
- Besnier, N., A. Kaladjian, et al. (2008). "[Selecting material to develop an emotional Stroop test adapted to schizophrenia and bipolar disorders]." Can J Psychiatry **53**(3): 177-188.
- Besnier, N., F. Richard, et al. (2009). "Stroop and emotional Stroop interference in unaffected relatives of patients with schizophrenic and bipolar disorders: distinct markers of vulnerability?" World J Biol Psychiatry **10**(4 Pt 3): 809-818.
- Birkett, P., T. Sigmundsson, et al. (2008). "Executive function and genetic predisposition to schizophrenia--the Maudsley family study." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **147**(3): 285-293.
- Bjorklund, D. F. and K. K. Harnishfeger (1995). The evolution of inhibitory mechanisms and their role in human cognition behaviour. Interference and inhibition in Cognition. F. N. Dempster and C. J. Brainerd. San Diego, Academic Press: 141-173.
- Blair, R., J. Morris, et al. (1999). "Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger." Brain **122**: 883-893.
- Bless, H. (2000). The interplay of affect and cognition: The mediating role of general knowledge structures. Cambridge.
- Bleuler, E. (1911). Dementia Praecox or the group of schizophrenias. New York, International Universities Press.
- Blumberg, H. P., H. C. Leung, et al. (2003). "A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices." Arch Gen Psychiatry **60**(6): 601-609.
- Blumberg, H. P., E. Stern, et al. (2000). "Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania." Biol Psychiatry **48**(11): 1045-1052.
- Blumberg, H. P., E. Stern, et al. (1999). "Rostral and orbital prefrontal cortex dysfunction in the manic state of bipolar disorder." Am J Psychiatry **156**(12): 1986-1988.
- Bora, E., S. Vahip, et al. (2008). "Executive and verbal working memory dysfunction in first-degree relatives of patients with bipolar disorder." Psychiatry Res **161**(3): 318-324.

- Bora, E., M. Yucel, et al. (2009). "Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives." J Affect Disord **113**(1-2): 1-20.
- Boucart, M., N. Mobarek, et al. (1999). "What is the nature of increased Stroop interference in schizophrenia?" Acta Psychol (Amst) **101**(1): 3-25.
- Boulenger, J. P., K. Squillace, et al. (1989). "Buspirone and diazepam: comparison of subjective, psychomotor and biological effects." Neuropsychobiology **22**(2): 83-89.
- Bozikas, V. P., T. Tonia, et al. (2006). "Impaired emotion processing in remitted patients with bipolar disorder." J Affect Disord **91**(1): 53-56.
- Braff, D. L. (1993). "Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia." Schizophr Bull **19**(2): 233-259.
- Brand, N. and J. Jolles (1987). "Information processing in depression and anxiety." Psychol Med **17**: 145-153.
- Brebion, G., M. J. Smith, et al. (1996). "Reality monitoring failure in schizophrenia: the role of selective attention." Schizophr Res **22**(2): 173-180.
- Breiter, H., N. Etcoff, et al. (1996). "Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression." Neuron **17**(5): 875-887.
- Bremner, J. D., E. Vermetten, et al. (2004). "Neural correlates of the classic color and emotional stroop in women with abuse-related posttraumatic stress disorder." Biol Psychiatry **55**(6): 612-620.
- Britton, J. C., A. L. Gold, et al. (2009). "Functional MRI study of specific animal phobia using an event-related emotional counting stroop paradigm." Depress Anxiety **26**(9): 796-805.
- Broadbent, D. (1958). Perception and communication. New York, Pergamon.
- Brooks, J. O., 3rd, P. W. Wang, et al. (2006). "Preliminary evidence of differential relations between prefrontal cortex metabolism and sustained attention in depressed adults with bipolar disorder and healthy controls." Bipolar Disord **8**(3): 248-254.
- Brzustowicz, L.M., W.G. Honer, et al. (1997). "Use of a quantitative trait to map a locus associated with severity of positive symptoms in familial schizophrenia to chromosome 6p." Am J Hum Genet **61**:1388-96.
- Buchanan, R. W., M. E. Strauss, et al. (1994). "Neuropsychological impairments in deficit vs nondeficit forms of schizophrenia." Arch Gen Psychiatry **51**(10): 804-811.
- Buckner, R. L., S. E. Petersen, et al. (1995). "Functional anatomical studies of explicit and implicit memory retrieval tasks." J Neurosci **15**(1 Pt 1): 12-29.
- Bush, G., P. Luu, et al. (2000). "Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex." Trends Cognit Sci **4**: 215-222.
- Bush, G., P. J. Whalen, et al. (1998). "The counting Stroop: an interference task specialized for functional neuroimaging--validation study with functional MRI." Hum Brain Mapp **6**(4): 270-282.
- Cahill, L. and J. L. McGaugh (1995). "A novel demonstration of enhanced memory associated with emotional arousal." Conscious Cogn **4**(4): 410-421.
- Calder, A. J., A. D. Lawrence, et al. (2001). "Neuropsychology of fear and loathing." Nat Rev Neurosci **2**(5): 352-363.
- Canli, T., Z. Amin, et al. (2004). "A double dissociation between mood states and personality traits in the anterior cingulate." Behav Neurosci **118**(5): 897-904.
- Cannon, T. D., M. O. Huttunen, et al. (2000). "The inheritance of neuropsychological dysfunction in twins discordant for schizophrenia." Am J Hum Genet **67**(2): 369-382.
- Caqueo-Urizar, A., J. Gutierrez-Maldonado, et al. (2009). "Quality of life in caregivers of patients with schizophrenia: a literature review." Health Qual Life Outcomes **7**: 84.
- Carter, C. S., M. Mintun, et al. (1995). "Interference and facilitation effects during selective attention: an H215O PET study of Stroop task performance." Neuroimage **2**(4): 264-272.

- Carter, C. S., M. Mintun, et al. (1997). "Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [15O]H₂O PET study during single-trial Stroop task performance." Am J Psychiatry **154**(12): 1670-1675.
- Carter, C. S., W. Perlstein, et al. (1998). "Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia." Am J Psychiatry **155**(9): 1285-1287.
- Carter, C. S., L. C. Robertson, et al. (1993). "Abnormal processing of irrelevant information in schizophrenia: the role of illness subtype." Psychiatry Res **48**(1): 17-26.
- Cavallaro, R., S. Anselmetti, et al. (2009). "Computer-aided neurocognitive remediation as an enhancing strategy for schizophrenia rehabilitation." Psychiatry Res **169**(3): 191-196.
- Cavanagh, J. T., M. Van Beck, et al. (2002). "Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania." Br J Psychiatry **180**: 320-326.
- Chan, M. W., J. T. Yip, et al. (2004). "Differential impairment on measures of attention in patients with paranoid and nonparanoid schizophrenia." J Psychiatr Res **38**(2): 145-152.
- Chen, E. Y., A. W. Wong, et al. (2001). "Stroop interference and facilitation effects in first-episode schizophrenic patients." Schizophr Res **48**(1): 29-44.
- Christensen, M. V., K. O. Kyvik, et al. (2006). "Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder." Psychol Med **36**(8): 1119-1129.
- Christianson, S. A. (1992). "Emotional stress and eyewitness memory: a critical review." Psychol Bull **112**(2): 284-309.
- Clark, L. and G. M. Goodwin (2004). "State- and trait-related deficits in sustained attention in bipolar disorder." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosc **254**: 61-68.
- Clark, L., S. D. Iversen, et al. (2001). "A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania." Am J Psychiatry **158**(10): 1605-1611.
- Cohen, A. S., A. M. Saperstein, et al. (2007). "Neuropsychology of the deficit syndrome: new data and meta-analysis of findings to date." Schizophr Bull **33**(5): 1201-1212.
- Cohen, J. D., K. Dunbar, et al. (1990). "On the control of automatic processes: A parallel distributed processing account of the Stroop effect." Psychological Review **97**: 332-361.
- Compton, R. J., M. Lin, et al. (2008). "Error detection and posterror behavior in depressed undergraduates." Emotion **8**(1): 58-67.
- Compton, R.J., M.T. Banich et al. (2003). "Paying attention to emotion: an fMRI investigation of cognitive and emotional Stroop tasks." Cognitive, affective and behavioural Neuroscience **3**: 81-96.
- Corbetta, M., F. M. Miezin, et al. (1991). "Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography." J Neurosci **11**(8): 2383-2402.
- Craddock, N., S. Dave, et al. (2001). "Association studies of bipolar disorder." Bipolar Disord **3**(6): 284-298.
- Crespo-Facorro, B., S. Paradiso, et al. (2001). "Neural mechanisms of anhedonia in schizophrenia." JAMA **286**: 427-435.
- Critchley, H., R. Melmed, et al. (2001). "Brain activity during biofeedback relaxation. A functional neuroimaging investigation." Brain **124**: 1002-1012.
- Crow, T. J. (1990). "Temporal lobe asymmetries as the key to the etiology of schizophrenia." Schizophr Bull **16**(3): 433-443.
- D'Argembeau, A. and M. Van der Linden (2005). "Influence of emotion on memory for temporal information." Emotion **5**(4): 503-507.
- Dalgleish, T. (2005). "Putting some feeling into it--the conceptual and empirical relationships between the classic and emotional Stroop tasks: comment on Algom, Chajut, and Lev (2004)." J Exp Psychol Gen **134**(4): 585-591; discussion 592-585.
- Damasio, A. (1995). L'erreur de Descartes. Paris, Odile Jacob.
- Damasio, A. (1999). The feeling of what happens: body and emotion in the making of consciousness. New York, Harcourt Brace.

- Danion, J. M., L. Rizzo, et al. (1999). "Functional mechanisms underlying impaired recognition memory and conscious awareness in patients with schizophrenia." Arch Gen Psychiatry **56**(7): 639-644.
- Darwin, C. (1872). The expression of the emotions in man and animals. London.
- Dehaene, S., M. Posner, et al. (1994). "Localization of a neural system for error detection and compensation." Psychol Sci **5**: 303-305.
- Delay, J. (1961). Les dérèglements de l'humeur. Paris, P.U.F.
- Demily, C., N. Attala, et al. (2010). "The Emotional Stroop task: A comparison between schizophrenic subjects and controls." Eur Psychiatry **25**(2): 75-79.
- Dixon, T., E. Kravariti, et al. (2004). "Effect of symptoms on executive function in bipolar illness." Psychol Med **34**(5): 811-821.
- Dollfus, S., C. Lombardo, et al. (2002). "Executive/attentional cognitive functions in schizophrenic patients and their parents: a preliminary study." Schizophr Res **53**(1-2): 93-99.
- Drevets, W. C., J. L. Price, et al. (1997). "Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders." Nature **386**: 824-827.
- Dudley, R., J. O'Brien, et al. (2002). "Distinguishing depression from dementia in later life: a pilot study employing the Emotional Stroop task." Int J Geriatr Psychiatry **17**(1): 48-53.
- Earnt, K., A. Kring, et al. (1999). "Facial expression in schizophrenia." Biol Psychiatry **40**(6): 556-558.
- Edwards, J., P. E. Pattison, et al. (2001). "Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia." Schizophr Res **48**(2-3): 235-253.
- Ekman, P., W. Friesen, et al. (1972). Emotion in the human face. Elmsford, Pergamon Press.
- Elliott, R., K. Friston, et al. (2000). "Dissociable neural responses in human reward systems." J Neurosci **20**: 6159-6165.
- Epstein, J., E. Stern, et al. (1999). "Mesolimbic activity associated with psychosis in schizophrenia. Symptom-specific PET studies." Ann N Y Acad Sci **877**: 562-574.
- Everett, J. and C. Lajeunesse (2000). "[Cognitive inhibition and psychopathology: toward a less simplistic conceptualization]." Encephale **26**(2): 13-20.
- Fear, C., H. Sharp, et al. (1996). "Cognitive processes in delusional disorders." Br J Psychiatry **168**(1): 61-67.
- Feinberg, T. E., A. Rifkin, et al. (1986). "Facial discrimination and emotional recognition in schizophrenia and affective disorders." Arch Gen Psychiatry **43**(3): 276-9.
- Ferrier, I. N., R. Chowdhury, et al. (2004). "Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report." Bipolar Disord **6**(4): 319-322.
- Filbey, F. M., T. Touloupoulou, et al. (2008). "Selective attention deficits reflect increased genetic vulnerability to schizophrenia." Schizophr Res **101**(1-3): 169-175.
- First, M. B., R. L. Spitzer, et al. (1997a). Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders Clinical Version. (SCID-CV). Washington, D.C., American Psychiatric Press.
- First, M. B., R. L. Spitzer, et al. (1997b). Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Non-Patient Version. (SCID-I/NP) Washington, D.C., American Psychiatric Press.
- Foa, E. B., U. Feske, et al. (1991). "Processing of threat-related information in rape victims." J Abnorm Psychol **100**(2): 156-162.
- Forbes, N. F., L. A. Carrick, et al. (2009). "Working memory in schizophrenia: a meta-analysis." Psychol Med **39**(6): 889-905.
- Frangou, S., N. Dakhil, et al. (2006). "Fronto-temporal function may distinguish bipolar disorder from schizophrenia." Bipolar Disord **8**(1): 47-55.
- French, C. C., A. Richards, et al. (1996). "Hypomania, anxiety and the emotional Stroop." Br J Clin Psychol **35 (Pt 4)**: 617-626.
- Frith, C. and U. Frith (1999). "Interacting minds - a biological basis." Science **286**: 1692-1695.
- Frith, C. D. (1995). "The cognitive abnormalities underlying the symptomatology and the disability of patients with schizophrenia." Int Clin Psychopharmacol **10**: 87-98.

- Galderisi, S., M. Davidson, et al. (2009). "Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia: the EUFEST study." *Schizophr Res* **115**(2-3): 104-114.
- Gallagher, M. and A. A. Chiba (1996). "The amygdala and emotion." *Curr Opin Neurobiol* **6**(2): 221-227.
- Gazzaniga, M., R. Ivry, et al. (2001). Fonctions perceptives supérieures. *Neurosciences cognitives. La biologie de l'esprit*. D. Boeck. Paris.
- George, M. S., T. Huggins, et al. (1998). "Abnormal facial emotion recognition in depression: serial testing in an ultra-rapid-cycling patient." *Behav Modif* **22**(2): 192-204.
- Gershon, E. S. and L. R. Goldin (1986). "Clinical methods in psychiatric genetics. I. Robustness of genetic marker investigative strategies." *Acta Psychiatr Scand* **74**(2): 113-118.
- Getz, G. E., P. K. Shear, et al. (2003). "Facial affect recognition deficits in bipolar disorder." *J Int Neuropsychol Soc* **9**(4): 623-32.
- Gilet, A. L. (2008). "[Mood induction procedures: a critical review]." *Encephale* **34**(3): 233-239.
- Gilvarry, C., N. Takei, et al. (2000). "Premorbid IQ in patients with functional psychosis and their first-degree relatives." *Schizophr Res* **41**(3): 417-429.
- Glahn, D. C., C. E. Bearden, et al. (2004). "The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder." *Bipolar Disord* **6**(3): 171-182.
- Goldman-Rakic, P. (1995). Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Structure and Functions of the Human Prefrontal Cortex*. J. Grafman, K. Holyoak and e. al. New York, New York Academy of Sciences: 71-83.
- Gotlib, I. H. and C. D. McCann (1984). "Construct accessibility and depression: an examination of cognitive and affective factors." *J Pers Soc Psychol* **47**(2): 427-439.
- Gotlib, I. H., S. K. Traill, et al. (2005). "Attention and memory biases in the offspring of parents with bipolar disorder: indications from a pilot study." *J Child Psychol Psychiatry* **46**(1): 84-93.
- Gottesman, II and T. D. Gould (2003). "The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions." *Am J Psychiatry* **160**(4): 636-645.
- Gottesman, II and J. Shields (1976). "A critical review of recent adoption, twin, and family studies of schizophrenia: behavioral genetics perspectives." *Schizophr Bull* **2**(3): 360-401.
- Greden, J. F., N. Genero, et al. (1986). "Facial electromyography in depression. Subgroup differences." *Arch Gen Psychiatry* **43**(3): 269-274.
- Green, M. F. (1996). "What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?" *Am J Psychiatry* **153**(3): 321-330.
- Green, M. J., L. M. Williams, et al. (2003). "Visual scanpaths to threat-related faces in deluded schizophrenia." *Psychiatry Res* **119**(3): 271-285.
- Greenberg, L. S. and A. Pascual-Leone (2006). "Emotion in psychotherapy: a practice-friendly research review." *J Clin Psychol* **62**(5): 611-630.
- Greene, J., R. Sommerville, et al. (2001). "An fMRI investigation of emotional engagement in moral judgment." *Science* **293**: 2095-2108.
- Griffiths, A. N., D. M. Jones, et al. (1986). "Zopiclone produces effects on human performance similar to flurazepam, lormetazepam and triazolam." *Br J Clin Pharmacol* **21**(6): 647-653.
- Gruber, S. A., J. Rogowska, et al. (2002). "Stroop performance in normal control subjects: an fMRI study." *Neuroimage* **16**(2): 349-360.
- Gruber, S. A., J. Rogowska, et al. (2004). "Decreased activation of the anterior cingulate in bipolar patients: an fMRI study." *J Affect Disord* **82**(2): 191-201.
- Gur, R. C., R. J. Erwin, et al. (1992). "Facial emotion discrimination: II. Behavioral findings in depression." *Psychiatry Res* **42**(3): 241-51.
- Gur, R., C. McGrath, et al. (2002). "An MRI study of facial emotion preprocessing in patients with schizophrenia." *Am J Psychiatry* **159**: 1992-1999.
- Gur, R. E., V. L. Nimgaonkar, et al. (2007a). "Neurocognitive endophenotypes in a multiplex multigenerational family study of schizophrenia." *Am J Psychiatry* **164**(5): 813-819.

- Gur, R. E., M. E. Calkins, et al. (2007b). "The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes." Schizophr Bull **33**(1): 49-68.
- Habib, M. and M. Poncet (1988). "Perte de l'élan vital, de l'intérêt et de l'affectivité (syndrome athymormique) au cours de lésions lacunaires des corps striés." Rev Neurol **144**: 521-536.
- Hamilton, M. (1960). "A rating scale for depression. ." J Neurol Neurosurg Psychiatry **23**: 56-62.
- Hanes, K. R., D. G. Andrewes, et al. (1996). "A brief assessment of executive control dysfunction: discriminant validity and homogeneity of planning, set shift, and fluency measures." Arch Clin Neuropsychol **11**(3): 185-191.
- Hariri, A., S. Bookheimer, et al. (2000). "Modulating emotional responses: Effects of a neocortical network on the limbic system." Neuroreport **11**: 43-48.
- Heaton, R. K., J. A. Gladsjo, et al. (2001). "Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia." Arch Gen Psychiatry **58**(1): 24-32.
- Heinrichs, R. W. and K. K. Zakzanis (1998). "Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence." Neuropsychology **12**(3): 426-445.
- Hemsley, D. R. (2005). "The development of a cognitive model of schizophrenia: placing it in context." Neurosci Biobehav Rev **29**(6): 977-988.
- Henik, A., C. S. Carter, et al. (2002). "Attentional control and word inhibition in schizophrenia." Psychiatry Res **110**(2): 137-149.
- Henik, A. and R. Salo (2004). "Schizophrenia and the stroop effect." Behav Cogn Neurosci Rev **3**(1): 42-59.
- Henry, C., K. M'Bailara, et al. (2007a). "Towards a reconceptualization of mixed states, based on an emotional-reactivity dimensional model." J Affect Disord **101**(1-3): 35-41.
- Henry, C., K. M'Bailara, et al. (2008a). "Construction and validation of a dimensional scale exploring mood disorders: MATHyS (Multidimensional Assessment of Thymic States)." BMC Psychiatry **8**: 82.
- Henry, C., K. M'Bailara, et al. (2007b). "Evidence for two types of bipolar depression using a dimensional approach." Psychother Psychosom **76**(6): 325-331.
- Henry, C., J. Swendsen, et al. (2003). "Emotional hyper-reactivity as a fundamental mood characteristic of manic and mixed states." Eur Psychiatry **18**(3): 124-128.
- Henry, C., D. Van den Bulke, et al. (2008b). "Affective lability and affect intensity as core dimensions of bipolar disorders during euthymic period." Psychiatry Res **159**(1-2): 1-6.
- Hervey, A. S., J. N. Epstein, et al. (2004). "Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review." Neuropsychology **18**(3): 485-503.
- Hock, H.S. and H. Egeth (1970). "Verbal interference with encoding in a perceptual classification task." J Exp Psychol **83**(2):299-303.
- Holle, C., J. H. Neely, et al. (1997). "The effects of blocked versus random presentation and semantic relatedness of stimulus words on response to a modified Stroop task among social phobics. ." Cognitive Therapy and Research **21**(6): 681-697.
- Isenberg, N., D. Silbersweig, et al. (1999). "Linguistic threat activates the human amygdala." Proc Natl Acad Sci USA **96**: 10456-10459.
- James, W. (1884). "What is an emotion?" Mind **9**: 188-205.
- Johnson, J. D. (2005). "Dysfunction of the anterior hippocampus: the cause of fundamental schizophrenic symptoms?" Med Hypotheses **65**(1): 55-60.
- Jones, D. M., E. M. Allen, et al. (1986). "Human cognitive function following binedaline (50 mg and 100 mg) and imipramine (75 mg): results with a new battery on tests." Psychopharmacology (Berl) **89**(2): 198-202.
- Katsanis, J., W. G. Iacono, et al. (1992). "Clinical correlates of anhedonia and perceptual aberration in first-episode patients with schizophrenia and affective disorder." J Abnorm Psychol **101**(1): 184-191.
- Kay, S. R., A. Fiszbein, et al. (1987). "The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. ." Schizophr Bull **13**(2): 261-276.

- Kee, K. S., M. F. Green, et al. (2003). "Is emotion processing a predictor of functional outcome in schizophrenia?" *Schizophr Bull* **29**(3): 487-497.
- Kerr, N., J. Scott, et al. (2005). "Patterns of attentional deficits and emotional bias in bipolar and major depressive disorder." *Br J Clin Psychol* **44**(Pt 3): 343-356.
- Kerr, S. L. and J. M. Neale (1993). "Emotion perception in schizophrenia: specific deficit or further evidence of generalized poor performance?" *J Abnorm Psychol* **102**(2): 312-318.
- Kety, S. S., P. H. Wender, et al. (1994). "Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark." *Arch Gen Psychiatry* **51**(6): 442-455.
- Kim, J. J. and D. M. Diamond (2002). "The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories." *Nat Rev Neurosci* **3**(6): 453-462.
- Kinderman, P. (1994). "Attentional bias, persecutory delusions and the self-concept." *Br J Med Psychol* **67** (Pt 1): 53-66.
- Kinderman, P., S. Prince, et al. (2003). "Self-discrepancies, attentional bias and persecutory delusions." *Br J Clin Psychol* **42**(Pt 1): 1-12.
- Klein, G. S. (1964). "Semantic power measured through the interference of words with color naming." *American Journal of Psychology* **77**: 576-588.
- Klemm, S., B. Schmidt, et al. (2006). "Impaired working speed and executive functions as frontal lobe dysfunctions in young first-degree relatives of schizophrenic patients." *Eur Child Adolesc Psychiatry* **15**(7): 400-408.
- Kohler, C., W. Bilker, et al. (2000). "Emotion recognition deficit in schizophrenia: Association with symptomatology and cognition." *Biol Psychiatry* **48**: 127-136.
- Kohler, C., T. Turner, et al. (2003). "Facial emotion recognition in schizophrenia: Intensity effects and error pattern." *Am J Psychiatry* **160**: 1768-1774.
- Kolassa, I. T., F. Musial, et al. (2006). "Event-related potentials when identifying or color-naming threatening schematic stimuli in spider phobic and non-phobic individuals." *BMC Psychiatry* **6**: 38.
- Kornosky, J. (1967). *Integrative activity of the Brain: An interdisciplinary approach*. Chicago, University of Chicago Press.
- Krabbendam, L., A. Honig, et al. (2000). "Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission." *Acta Psychiatr Scand* **101**(4): 274-280.
- Krabbendam, L., O. O'Daly, et al. (2009). "Using the Stroop task to investigate the neural correlates of symptom change in schizophrenia." *Br J Psychiatry* **194**(4): 373-374.
- Kraus, M. S. and R. S. Keefe (2007). "Cognition as an outcome measure in schizophrenia." *Br J Psychiatry Suppl* **50**: s46-51.
- Kravariti, E., K. Schulze, et al. (2009). "Stroop-test interference in bipolar disorder." *Br J Psychiatry* **194**(3): 285-286.
- Kremen, W. S., S. V. Faraone, et al. (1998). "Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: a preliminary study of female relatives of schizophrenic and bipolar probands." *Psychiatry Res* **79**(3): 227-240.
- Kronhaus, D. M., N. S. Lawrence, et al. (2006). "Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex." *Bipolar Disord* **8**(1): 28-39.
- Krüger, S., D. Seminowicz, et al. (2003). "State and Trait Influences on Mood Regulation in Bipolar Disorder: Blood Flow Differences with an Acute Mood Challenge." *Biol Psychiatry* **54**: 1274-1283.
- Laurent, A., M. Biloa-Tang, et al. (2000). "Executive/attentional performance and measures of schizotypy in patients with schizophrenia and in their nonpsychotic first-degree relatives." *Schizophr Res* **46**(2-3): 269-283.
- Leboyer, M., F. Bellivier, et al. (1998). "Psychiatric genetics: search for phenotypes." *Trends Neurosci* **21**(3): 102-105.

- Lembke, A. et T. A. Ketter (2002). "Impaired recognition of facial emotion in mania." Am J Psychiatry **159**(2): 302-4.
- Levin, B. and M. Duchowny (1991). "Childhood obsessive-compulsive disorder and cingulate epilepsy." Biol Psychiatry **30**: 1049-1055.
- Lewis, C. M., D. F. Levinson, et al. (2003). "Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia." Am J Hum Genet **73**(1): 34-48.
- Liddle, P. F., K. J. Friston, et al. (1992). "Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia." J R Soc Med **85**(4): 224-227.
- Liddle, P. F. and D. L. Morris (1991). "Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance." Br J Psychiatry **158**: 340-345.
- Lim, S. L. and J. H. Kim (2005). "Cognitive processing of emotional information in depression, panic, and somatoform disorder." J Abnorm Psychol **114**(1): 50-61.
- Loas, G., C. Noisette, et al. (1996). "Anhedonia, depression and the deficit syndrome of schizophrenia." Acta Psychiatr Scand **94**(6): 477-479.
- Logan, G. D. (1980). "Attention and automaticity in Stroop and priming tasks: Theory and data." Cognitive Psychology **12**: 523-553.
- Lundh, L. G., J. Wikstrom, et al. (1999). "Preattentive bias for emotional information in panic disorder with agoraphobia." J Abnorm Psychol **108**(2): 222-232.
- Lyon, H. M., M. Startup, et al. (1999). "Social cognition and the manic defense: attributions, selective attention, and self-schema in bipolar affective disorder." J Abnorm Psychol **108**(2): 273-282.
- M'Bailara, K., J. Demotes-Mainard, et al. (2009). "Emotional hyper-reactivity in normothymic bipolar patients." Bipolar Disord **11**(1): 63-69.
- MacLeod, C., A. Mathews, et al. (1986). "Attentional bias in emotional disorders." J Abnorm Psychol **95**(1): 15-20.
- MacLeod, C. M. (1991). "Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review." Psychological Bulletin **109**(2): 163-203.
- MacLeod, C.M. and K. Dunbar (1988). "Training and Stroop-like interference: evidence for a continuum of automaticity." J Exp Psychol Learn Mem Cogn **14**(1):126-35
- Malhi, G. S., J. Lagopoulos, et al. (2004a). "Cognitive generation of affect in hypomania: an fMRI study." Bipolar Disord **6**(4): 271-285.
- Malhi, G. S., J. Lagopoulos, et al. (2005). "An emotional Stroop functional MRI study of euthymic bipolar disorder." Bipolar Disord **7 Suppl 5**: 58-69.
- Malhi, G. S., J. Lagopoulos, et al. (2004b). "Cognitive generation of affect in bipolar depression: an fMRI study." Eur J Neurosci **19**(3): 741-754.
- Mandal, M., R. Pandey, et al. (1998). "Facial expressions of emotions and schizophrenia: a review." Schizophr Bull **24**: 399-412.
- Markela-Lerenc, J., S. Kaiser, et al. (2006). "Stroop performance in depressive patients: a preliminary report." J Affect Disord **94**(1-3): 261-267.
- Martinez-Aran, A., E. Vieta, et al. (2004a). "Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder." Am J Psychiatry **161**(2): 262-270.
- Martinez-Aran, A., E. Vieta, et al. (2004b). "Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome." Bipolar Disord **6**(3): 224-232.
- Martinez-Aran, A., E. Vieta, et al. (2007). "Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors." Bipolar Disord **9**(1-2): 103-113.
- Mayberg, H. S., M. Liotti, et al. (1999). "Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness." Am J Psychiatry **156**: 675-682.
- McCulloch, Y., L. Clare, et al. (2006). "Psychological processes underlying delusional thinking in late-onset psychosis: a preliminary investigation." Int J Geriatr Psychiatry **21**(8): 768-777.
- McEvoy, J. P. (2007). "The costs of schizophrenia." J Clin Psychiatry **68 Suppl 14**: 4-7.
- McGaugh, J., L. Cahill, et al. (1996). "Involvement of the amygdala in memory storage: Interaction with other brain systems." Proc Natl Acad Sci USA **93**: 13508-13514.

- McGrath, J., S. Scheldt, et al. (1997). "Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases." *Schizophr Res* **26**(2-3): 127-137.
- McGuffin, P. and R. Katz (1989). "The genetics of depression and manic-depressive disorder." *Br J Psychiatry* **155**: 294-304.
- McGuffin, P., F. Rijdsdijk, et al. (2003). "The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression." *Arch Gen Psychiatry* **60**(5): 497-502.
- McKinnon, A., K. Ritchie, et al. (1999). "The measurement properties of a French language adaptation of the National Adult Reading Test. ." *Int J Methods Psychiatr Res* **8**(1): 27-38.
- McNally, R. J., N. Amir, et al. (1996). "Subliminal processing or threat cues in posttraumatic stress disorder? ." *J Anxiety Disord* **10**(2): 115-128.
- McNally, R. J., B. C. Riemann, et al. (1990a). "Selective processing of threat cues in panic disorder." *Behav Res Ther* **28**(5): 407-412.
- McNally, R. J., S. P. Kaspi, et al. (1990b). "Selective processing of threat cues in posttraumatic stress disorder." *J Abnorm Psychol* **99**(4): 398-402.
- McNeely, H. E., M. A. Lau, et al. (2008). "Neurophysiological evidence of cognitive inhibition anomalies in persons with major depressive disorder." *Clin Neurophysiol* **119**(7): 1578-1589.
- Mendlewicz, J. and J. D. Rainer (1977). "Adoption study supporting genetic transmission in manic--depressive illness." *Nature* **268**(5618): 327-329.
- Mesholam-Gately, R. I., A. J. Giuliano, et al. (2009). "Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review." *Neuropsychology* **23**(3): 315-336.
- Moorhead, T. W., J. McKirdy, et al. (2007). "Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder." *Biol Psychiatry* **62**(8): 894-900.
- Morice, R. (1990). "Cognitive inflexibility and pre-frontal dysfunction in schizophrenia and mania." *Br J Psychiatry* **157**: 50-54.
- Moritz, S., B. Andresen, et al. (2001). "Neuropsychological correlates of schizophrenic syndromes in patients treated with atypical neuroleptics." *Eur Psychiatry* **16**(6): 354-361.
- Moritz, S., B. K. Fischer, et al. (2008). "Words may not be enough! No increased emotional Stroop effect in obsessive-compulsive disorder." *Behav Res Ther* **46**(9): 1101-1104.
- Moritz, S. and A. Laudan (2007). "Attention bias for paranoia-relevant visual stimuli in schizophrenia." *Cogn Neuropsychiatry* **12**(5): 381-390.
- Moritz, S. and T. S. Woodward (2006). "A generalized bias against disconfirmatory evidence in schizophrenia." *Psychiatry Res* **142**(2-3): 157-165.
- Morton, J. and S.M. Chambers (1973). "Selective attention to words and colours". *Quarterly Journal of Experimental Psychology* **25**:387-397.
- Mulert, C., J. Gallinat, et al. (2001). "Reduced event-related current density in the anterior cingulate cortex in schizophrenia." *Neuroimage* **13**(4): 589-600.
- Mulet, B., J. Valero, et al. (2007). "Sustained and selective attention deficits as vulnerability markers to psychosis." *Eur Psychiatry* **22**(3): 171-176.
- Murphy, F. C., B. J. Sahakian, et al. (1999). "Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression." *Psychological Medicine* **29**: 1307-1321.
- Murray, C. J. L. and A. D. Lopez (1996). The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries and risk factors in 1990 and project to 2020. Cambridge, Harvard University Press.
- Nakano, S., H. K. Gillespie, et al. (1978). "A model for evaluation of antianxiety drugs with the use of experimentally induced stress: Comparison of nabilone and diazepam." *Clin Pharmacol Ther* **23**(1): 54-62.
- Nasrallah, H., T. Skinner, et al. (1994). "Proton magnetic resonance spectroscopy (iH MRS) of the hippocampal formation in schizophrenia: A pilot study." *Br J Psychiatry* **165**: 481-485.
- Neale, J. (1988). Defensive function of manic episodes. Delusional beliefs. . T. Oltmanns and B. Maher. New York: 138-156.

- Nehra, R., S. Chakrabarti, et al. (2006). "Comparison of cognitive functions between first- and multi-episode bipolar affective disorders." *J Affect Disord* **93**(1-3): 185-192.
- Nkam, I., S. Langlois-Thery, et al. (1997). "[Alexithymia in negative symptom and non-negative symptom schizophrenia]." *Encephale* **23**(5): 358-363.
- Nuechterlein, K. H., R. F. Asarnow, et al. (2002). "The structure of schizotypy: relationships between neurocognitive and personality disorder features in relatives of schizophrenic patients in the UCLA Family Study." *Schizophr Res* **54**(1-2): 121-130.
- O'Doherty, J., E. T. Rolls, et al. (2001a). "Representation of pleasant and aversive taste in the human brain." *J Neurophysiol* **85**: 1315-1321.
- O'Doherty, J., M. Kringelbach, et al. (2001b). "Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex." *Nat Neurosci* **4**: 95-102.
- Ohl, F., T. Michaelis, et al. (2000). "Effect of chronic psychosocial stress and long-term cortisol treatment on hippocampus-mediated memory and hippocampal volume: a pilot-study in tree shrews." *Psychoneuroendocrinology* **25**(4): 357-363.
- Oschner, K., S. Kosslyn, et al. (2001). "Deficits in visual cognition and attention following bilateral anterior cingulotomy." *Neuropsychologia* **39**: 219-239.
- Pardo, J. V., P. J. Pardo, et al. (1990). "The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm." *Proc Natl Acad Sci U S A* **87**(1): 256-259.
- Park, I. H., H. J. Park, et al. (2008). "Dysfunctional modulation of emotional interference in the medial prefrontal cortex in patients with schizophrenia." *Neurosci Lett* **440**(2): 119-124.
- Paunovi, N., L. G. Lundh, et al. (2002). "Attentional and memory bias for emotional information in crime victims with acute posttraumatic stress disorder (PTSD)." *J Anxiety Disord* **16**(6): 675-692.
- Paus, T., M. Petrides, et al. (1993). "Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study." *J Neurophysiol* **70**(2): 453-469.
- Paykel, E. S. (2003). "Life events and affective disorders." *Acta Psychiatr Scand Suppl*(418): 61-66.
- Penn, D. L., D. R. Combs, et al. (2000). "Emotion recognition in schizophrenia: further investigation of generalized versus specific deficit models." *J Abnorm Psychol* **109**(3): 512-516.
- Penn, D. L., D. A. Hope, et al. (1994). "Social anxiety in schizophrenia." *Schizophr Res* **11**(3): 277-284.
- Perlstein, W. M., C. S. Carter, et al. (1998). "The Stroop task and attention deficits in schizophrenia: a critical evaluation of card and single-trial Stroop methodologies." *Neuropsychology* **12**(3): 414-425.
- Persad, S. M. et J. Polivy (1993). "Differences between depressed and nondepressed individuals in the recognition of and response to facial emotional cues." *J Abnorm Psychol* **102**(3): 358-68.
- Petersen, S. E., P. T. Fox, et al. (1990). "Activation of extrastriate and frontal cortical areas by visual words and word-like stimuli." *Science* **249**(4972): 1041-1044.
- Peterson, B. S., P. Skudlarski, et al. (1999). "An fMRI study of Stroop word-color interference: evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems." *Biol Psychiatry* **45**(10): 1237-1258.
- Phelps, E. A. (2006). "Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala." *Annu Rev Psychol* **57**: 27-53.
- Phillips, M. L., W. C. Drevets, et al. (2003). "Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders." *Biol Psychiatry* **54**(5): 515-528.
- Phillips, M. L., N. Medford, et al. (2001). "Time courses of left and right amygdalar responses to fearful facial expressions." *Hum Brain Mapp* **12**: 193-202.
- Phillips, M. L., C. Senior, et al. (2000). "Perception of threat in schizophrenics with persecutory delusions: an investigation using visual scan paths." *Psychol Med* **30**(1): 157-167.
- Phillips, M. L., A. W. Young, et al. (1997). "A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust." *Nature* **389**(6650): 495-498.

- Posner, M.I. and S.E. Petersen. (1990). "The attention system of the human brain." Annu Rev Neurosci **13**:25-42
- Posner, M.I. and C.R.R. Snyder (1975). "Attention and cognitive control." In R. L. Solso (Ed.), Information processing and cognition: The Loyola symposium (pp. 5585). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Potash, J. B., V. L. Willour, et al. (2001). "The familial aggregation of psychotic symptoms in bipolar disorder pedigrees." Am J Psychiatry **158**(8): 1258-1264.
- Purdon, S. E. (1998). "Olfactory identification and Stroop interference converge in schizophrenia." J Psychiatry Neurosci **23**(3): 163-171.
- Quraishi, S. and S. Frangou (2002). "Neuropsychology of bipolar disorder: a review." J Affect Disord **72**: 209-226.
- Quraishi, S. and S. Frangou (2002). "Neuropsychology of bipolar disorder: a review." J Affect Disord **72**(3): 209-226.
- Rado, S. (1956). Psychoanalysis of behavior. New York, Grune Stratton.
- Rainville, P., G. Duncan, et al. (1997). "Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex." Science **277**: 968-971.
- Rauch, S. L., M. A. Jenike, et al. (1994). "Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography." Arch Gen Psychiatry **51**(1): 62-70.
- Rauch, S. L., C. R. Savage, et al. (1995). "A positron emission tomographic study of simple phobic symptom provocation." Arch Gen Psychiatry **52**(1): 20-28.
- Rauch, S. L., B. A. van der Kolk, et al. (1996). "A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery." Arch Gen Psychiatry **53**(5): 380-387.
- Reiman, E., R. D. Lane, et al. (1997). "Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion." Am J Psychiatry **154**: 918-925.
- Rickels, K., K. Howard, et al. (1976). Clinical Global Impressions. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, rev. ed. . Washington, DC, U.S. Government Printing Office; DHEW Publication.
- Robinson, L. J., J. M. Thompson, et al. (2006). "A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder." J Affect Disord **93**(1-3): 105-115.
- Rocca, P., M. Giugiaro, et al. (2009). "Quality of life and psychopathology during the course of schizophrenia." Compr Psychiatry **50**(6): 542-548.
- Rosvold, H. E., A. F. Mirsky, et al. (1956). "A continuous performance test of brain damage." J. Consult. Psychol. **20**: 343-350.
- Roth, R. M., N. S. Koven, et al. (2006). "Functional magnetic resonance imaging of executive control in bipolar disorder." Neuroreport **17**(11): 1085-1089.
- Rubinow, D. R. et R. M. Post (1992). "Impaired recognition of affect in facial expression in depressed patients." Biol Psychiatry **31**(9): 947-53.
- Rubinsztein, J. S., P. Fletcher, et al. (2001). "Decision-making in mania: A PET study." Brain **124**: 2550-2563.
- Rybakowski, J. K. (2008). "BDNF gene: functional Val66Met polymorphism in mood disorders and schizophrenia." Pharmacogenomics **9**(11): 1589-1593.
- Rybakowski, J. K. and A. Borkowska (2002). "Eye movement and neuropsychological studies in first-degree relatives of schizophrenic patients." Schizophr Res **54**(1-2): 105-110.
- Salo, R., L. C. Robertson, et al. (1997). "The effects of antipsychotic medication on sequential inhibitory processes." J Abnorm Psychol **106**(4): 639-643.
- Sax, K. W., S. M. Strakowski, et al. (1995). "Attention and formal thought disorder in mixed and pure mania." Biol Psychiatry **37**: 420-423.
- Sax, K. W., S. M. Strakowski, et al. (1999). "Frontosubcortical neuroanatomy and the continuous performance test in mania." Am J Psychiatry **156**(1): 139-141.

- Scheibe, K. E., P. R. Shaver, et al. (1967). "Colour association values and response interference on variants of the Stroop test." *Acta Psychologica* **26**: 286-295.
- Schneider, F., U. Weiss, et al. (1998). "Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness." *Schizophr Res* **34**: 133-142.
- Schneider, W. and R. M. Shiffrin (1977). "Controlled and automatic human information processing-I. Detection, search, and attention." *Psychological Review* **84**: 1-66.
- Schreiber, H., J. Rothmeier, et al. (1995). "Comparative assessment of saccadic eye movements, psychomotor and cognitive performance in schizophrenics, their first-degree relatives and control subjects." *Acta Psychiatr Scand* **91**(3): 195-201.
- Schretlen D.J., N.G. Cascella et al. (2007). "Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia." *Biol Psychiatry* **62**(2): 179-86.
- Schubert, E. W. and T. F. McNeil (2005). "Neuropsychological impairment and its neurological correlates in adult offspring with heightened risk for schizophrenia and affective psychosis." *Am J Psychiatry* **162**(4): 758-766.
- Schulze, T. G., D. Hedeker, et al. (2006). "What is familial about familial bipolar disorder? Resemblance among relatives across a broad spectrum of phenotypic characteristics." *Arch Gen Psychiatry* **63**(12): 1368-1376.
- Schurhoff, F., A. Szoke, et al. (2003). "Familial aggregation of delusional proneness in schizophrenia and bipolar pedigrees." *Am J Psychiatry* **160**(7): 1313-1319.
- Scott, S., A. W. Young, et al. (1997). "Impaired auditory recognition of fear and anger following bilateral amygdala lesions." *Nature* **385**(6613): 254-257.
- Segal, Z. V., M. Gemar, et al. (1995). "A priming methodology for studying self-representation in major depressive disorder." *J Abnorm Psychol* **104**(1): 205-213.
- Segurado, R., S. D. Detera-Wadleigh, et al. (2003). "Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part III: Bipolar disorder." *Am J Hum Genet* **73**(1): 49-62.
- Seidman, L. J., A. J. Giuliano, et al. (2006). "Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: results from the Harvard and Hillside Adolescent High Risk Studies." *Schizophr Bull* **32**(3): 507-524.
- Shenton, M. E., C. Dickey, et al. (2001). "A review of MRI findings in schizophrenia." *Schizophr Res* **49**: 1-52.
- Shi, J., E. S. Gershon, et al. (2008a). "Genetic associations with schizophrenia: meta-analyses of 12 candidate genes." *Schizophr Res* **104**(1-3): 96-107.
- Shi, J., J. A. Badner, et al. (2008b). "Allelic association of G72/G30 with schizophrenia and bipolar disorder: a comprehensive meta-analysis." *Schizophr Res* **98**(1-3): 89-97.
- Shigemune, Y., N. Abe, et al. (2010). "Effects of emotion and reward motivation on neural correlates of episodic memory encoding: A PET study." *Neuroscience Research*. **67**(1): 72-9.
- Shin, L., D. Dougherty, et al. (2000). "Activation of anterior paralimbic structures during guilt-related script-driven imagery." *Biol Psychiatry* **48**: 43-50.
- Silvert, L., S. Delplanque, et al. (2004). "Autonomic responding to aversive words without conscious valence discrimination." *Int J Psychophysiol* **53**(2): 135-145.
- Sitskoorn, M. M., A. Aleman, et al. (2004). "Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis." *Schizophr Res* **71**(2-3): 285-295.
- Snitz, B. E., A. W. Macdonald, 3rd, et al. (2006). "Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes." *Schizophr Bull* **32**(1): 179-194.
- Sobczak, S., A. Honig, et al. (2003). "Pronounced cognitive deficits following an intravenous L-tryptophan challenge in first-degree relatives of bipolar patients compared to healthy controls." *Neuropsychopharmacology* **28**(4): 711-719.
- Spector, I. P., J. C. Pecknold, et al. (2003). "Selective attentional bias related to the noticeability aspect of anxiety symptoms in generalized social phobia." *J Anxiety Disord* **17**(5): 517-531.
- Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows, r. (1999)._. Chicago, SPSS Inc.

- Strakowski, S. M., C. M. Adler, et al. (2002). "Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder?" *Bipolar Disord* **4**(2): 80-88.
- Strakowski, S. M., M. P. DelBello, et al. (2005). "The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings." *Mol Psychiatry* **10**(1): 105-116.
- Strakowski, S. M., M. P. DelBello, et al. (1999). "Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder." *Arch Gen Psychiatry* **56**(3): 254-260.
- Strakowski, S. M., M. P. DelBello, et al. (2002). "Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder." *Am J Psychiatry* **159**(11): 1841-1847.
- Stroop, J. R. (1935). "Studies of interference in serial verbal reactions " *Journal of Experimental Psychology* **18**: 643-662.
- Suhr, J. A. (1997). "Executive functioning deficits in hypothetically psychosis-prone college students." *Schizophr Res* **27**(1): 29-35.
- Sveen, J., J. Dyster-Aas, et al. (2009). "Attentional bias and symptoms of posttraumatic stress disorder one year after burn injury." *J Nerv Ment Dis* **197**(11): 850-855.
- Swann, A. C., P. L. Janicak, et al. (2001). "Structure of mania: depressive, irritable, and psychotic clusters with different retrospectively-assessed course patterns of illness in randomized clinical trial participants." *J Affect Disord* **67**(1-3): 123-132.
- Szoke, A., F. Schurhoff, et al. (2006). "Familial resemblance for executive functions in families of schizophrenic and bipolar patients." *Psychiatry Res* **144**(2-3): 131-138.
- Tan, H. Y., J. H. Callicott, et al. (2007). "Dysfunctional and compensatory prefrontal cortical systems, genes and the pathogenesis of schizophrenia." *Cereb Cortex* **17 Suppl 1**: i171-181.
- Taylor, J. (2007). "Heritability of Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and Stroop Color-Word Test performance in normal individuals: implications for the search for endophenotypes." *Twin Res Hum Genet* **10**(6): 829-834.
- Taylor, S., I. Liberzon, et al. (2002). "A functional anatomic study of emotion in schizophrenia." *Schizophr Res* **5**: 159-172.
- Taylor, S. F., S. Kornblum, et al. (1994). "Changes in medial cortical blood flow with a stimulus-response compatibility task." *Neuropsychologia* **32**(2): 249-255.
- Thomas, J., N. Raoux, et al. (1997). "[Deficit in selective attention and its evolution in depression]." *Encephale* **23**(2): 108-112.
- Tipper, S. P., B. Weaver, et al. (1991). "Inhibitory mechanisms of attention in identification and localization tasks: time course and disruption." *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* **17**(4): 681-692.
- Torres, I. J., V. G. Boudreau, et al. (2007). "Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis." *Acta Psychiatr Scand Suppl*(434): 17-26.
- Trichard, C., J. L. Martinot, et al. (1995). "Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients: a longitudinal neuropsychological study." *Psychol Med* **25**(1): 79-85.
- Tuulio-Henriksson, A., J. Haukka, et al. (2002). "Heritability and number of quantitative trait loci of neurocognitive functions in families with schizophrenia." *Am J Med Genet* **114**(5): 483-490.
- Ungar, L., P. G. Nestor, et al. (2010). "Color Stroop and negative priming in schizophrenia: an fMRI study." *Psychiatry Res* **181**(1): 24-29.
- Unoki, K., T. Kasuga, et al. (1999). "Attentional processing of emotional information in obsessive-compulsive disorder." *Psychiatry Clin Neurosci* **53**(6): 635-642.
- Valles, V., J. van Os, et al. (2000). "Increased morbid risk for schizophrenia in families of in-patients with bipolar illness." *Schizophr Res* **42**: 83-90.
- van den Heuvel, O. A., D. J. Veltman, et al. (2005). "Disorder-specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and hypochondriasis." *Archives of general psychiatry* **62**(8): 922-933.
- Van der Linden, M., S. Bredart, et al. (1994). "Age-related differences in updating working memory." *Br J Psychol* **85 (Pt 1)**: 145-152.
- Velligan, D. I. and C. C. Bow-Thomas (1999). "Executive function in schizophrenia." *Semin Clin Neuropsychiatry* **4**(1): 24-33.

- Ventura, J., G. S. Helleman, et al. (2009). "Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis." Schizophr Res **113**(2-3): 189-199.
- Verdoux, H. and F. Liraud (2000). "Neuropsychological function in subjects with psychotic and affective disorders. Relationship to diagnostic category and duration of illness." Eur Psychiatry **15**(4):236-43.
- Vogt, B. A., D. M. Finch, et al. (1992). "Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions." Cereb Cortex **2**(6): 435-443.
- Wapner, S. and D. M. Krus (1960). "Effects of lysergic acid diethylamide, and differences between normals and schizophrenics on the Stroop Color-Word Test." J Neuropsychiatr **2**: 76-81.
- Watts, F. N., F. P. McKenna, et al. (1986). "Colour naming of phobia-related words." Br J Psychol **77** (Pt 1): 97-108.
- Weinberger, D. R., K. F. Berman, et al. (1986). "Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence." Arch Gen Psychiatry **43**(2): 114-124.
- Weiss, E. M., S. Golaszewski, et al. (2003). "Brain activation patterns during a selective attention test-- a functional MRI study in healthy volunteers and patients with schizophrenia." Psychiatry Res **123**(1): 1-15.
- Weiss, E. M., C. Siedentopf, et al. (2007). "Brain activation patterns during a selective attention test-- a functional MRI study in healthy volunteers and unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia." Psychiatry Res **154**(1): 31-40.
- Whalen, P. J., G. Bush, et al. (1998). "The emotional counting Stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division." Biol Psychiatry **44**(12): 1219-1228.
- Williams, J. M. and K. Broadbent (1986). "Distraction by emotional stimuli: use of a Stroop task with suicide attempters." Br J Clin Psychol **25** (Pt 2): 101-110.
- Williams, J. M., A. Mathews, et al. (1996). "The emotional Stroop task and psychopathology." Psychol Bull **120**(1): 3-24.
- Young, R. C., J. T. Biggs, et al. (1978). "A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. ." Br J Psychiatry **133**: 429-435.
- Yucel, M., C. Pantelis, et al. (2002). "Anterior cingulate activation during Stroop task performance: a PET to MRI coregistration study of individual patients with schizophrenia." Am J Psychiatry **159**(2): 251-254.
- Yurgelun-Todd, D. A., S. A. Gruber, et al. (2000). "fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder." Bipolar Disord **2**(3 Pt 2): 237-248.
- Zacks, R. and L. Hasher (1997). "Cognitive gerontology and attentional inhibition: a reply to Burke and McDowd." J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci **52**(6): P274-283.
- Zald, D. and J. Pardo (1997). "Emotion, olfaction, and the human amygdala: Amygdala activation during aversive olfactory stimulation." Proc Natl Sci USA **94**: 4119-4124.
- Zalla, T., C. Joyce, et al. (2004). "Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia." Psychiatry Res **121**(3): 207-217.
- Zanelli, J., A. Reichenberg, et al. (2010). "Specific and generalized neuropsychological deficits: a comparison of patients with various first-episode psychosis presentations." Am J Psychiatry **167**(1): 78-85.
- Zubieta, J. K., P. Huguelet, et al. (2001). "Cognitive function in euthymic bipolar I disorder." Psychiatry Res **102**(1): 9-20.

Sélection du matériel pour l'élaboration d'un test de Stroop émotionnel adapté aux troubles schizophréniques et bipolaires

Nathalie Besnier, MD¹; Arthur Kaladjian, MD¹; Pascale Mazzola-Pomietto, PhD²;
Marc Adida, MD¹; Eric Fakra, MD¹; Régine Jeanningros, PhD²; Jean-Michel Azorin, MD³

Objectif : Le test de Stroop émotionnel évalue l'influence de la valence émotionnelle des stimuli sur les processus d'inhibition cognitive. Chez les sujets souffrant de troubles psychiatriques, l'interférence à ce test est augmentée lorsque la valence fait référence à leur psychopathologie spécifique. L'objectif de cette étude est d'élaborer une version du test de Stroop émotionnel adaptée à la schizophrénie paranoïde et au trouble bipolaire.

Méthode : La valence émotionnelle et la fréquence d'emploi par les patients de 200 mots relatifs à la psychopathologie des troubles schizophréniques et bipolaires ont été soumises à l'évaluation de 25 cliniciens, puis à une analyse en composantes principales avec une classification ascendante hiérarchique.

Résultats : Les mots se répartissent selon deux dimensions factorielles, l'émotionnalité et la tonalité, en quatre classes de valences différentes : mots dépressifs, paranoïdes, maniaques et neutres. La fréquence lexicale des mots retenus pour construire le test ne diffère pas.

Conclusions : La validation statistique de la valence émotionnelle des mots permet la construction d'un test de Stroop émotionnel adapté à l'exploration des biais émotionnels dans la schizophrénie paranoïde et le trouble bipolaire.

Rev can psychiatrie 2008;53(3):177-188

L'énoncé précisant la source de financement ou le soutien obtenu est à la fin du texte, avant la bibliographie.

Implications cliniques

- Outil de recherche valide en langue française sur l'interférence émotionnelle dans la schizophrénie paranoïde et le trouble bipolaire.
- Exploration des mécanismes communs et spécifiques aux 2 pathologies.
- Aide potentielle au diagnostic précoce.

Limites

- Sélection de mots validée en langue française, non applicable à des populations non francophones.
- Certains mots du test possèdent des valences proches dans les dimensions paranoïde et maniaque.
- Le test doit être validé expérimentalement sur des populations cliniques et de sujets sains.

Mots clés : biais émotionnel, inhibition cognitive, interférence, schizophrénie paranoïde, test de Stroop émotionnel, trouble bipolaire

Les réponses émotionnelles aux sollicitations de l'environnement exercent, à l'état normal, une influence à valeur adaptative¹ sur les processus cognitifs.

Chez les sujets souffrant de troubles émotionnels, ces réponses, inadaptées à l'intensité ou au contenu des stimuli, peuvent perturber l'exécution de tâches cognitives pertinentes, notamment par la consommation des ressources attentionnelles normalement allouées à ces tâches. Ce phénomène traduit un déficit d'inhibition des informations non pertinentes, mais particulièrement saillantes pour le sujet. Ces biais émotionnels ont été largement étudiés dans des populations cliniques et subcliniques à l'aide du test de Stroop émotionnel.

Il s'agit d'une version émotionnelle du test de Stroop couleur.² La consigne de ce test d'inhibition cognitive est de nommer la couleur des stimuli. Classiquement, ces stimuli sont des non-mots (condition contrôle), ou des noms de couleur écrits d'une couleur différente. Dans cette dernière condition, dite d'interférence, les deux dimensions (le mot et la couleur) sont en compétition. Le temps de dénomination de la couleur est alors plus important que dans la condition contrôle. Cet « effet Stroop » traduit l'interférence de la lecture automatique du mot sur la dénomination de la couleur.

Il a été montré par la suite que n'importe quel mot produit de l'interférence. Si ce mot est de valence émotionnelle forte, on parle de test de Stroop émotionnel.³ En comparant les temps de réponse obtenus avec des mots neutres, ce test permet d'explorer les biais attentionnels envers les informations émotionnelles.

Abréviations

ACP	analyse en composantes principales
CAH	classification ascendante hiérarchique
F	fréquence lexicale propre
FV	produit de la fréquence par la valence
FV Dep	produit de la fréquence par la valence émotionnelle dépressive
FV Man	produit de la fréquence par la valence émotionnelle maniaque
FV Neut	produit de la fréquence par la neutralité ou « valence neutre »
FV Para	produit de la fréquence par la valence émotionnelle paranoïde
V Dep	valence émotionnelle dépressive
V Man	valence émotionnelle maniaque
V Neut	neutralité ou « valence neutre »
V Para	valence émotionnelle paranoïde

Le tableau 1 résume les principales études⁴⁻²⁰ ayant mis en évidence cet effet d'interférence dans les troubles affectifs et psychotiques à l'aide d'un test de Stroop émotionnel.

L'existence d'un biais attentionnel lié à une interférence émotionnelle n'a cependant pas toujours un effet perturbateur sur la réalisation d'une tâche cognitive; en effet, l'attention sélective à l'égard de stimuli émotionnels peut parfois favoriser la performance à des tâches dont l'exécution réussie suppose justement la mise en jeu d'une telle attention. Cela est particulièrement vrai chez les patients souffrant de troubles émotionnels qui présentent des seuils de perception auditive ou visuelle abaissés pour des stimuli relatifs à leurs préoccupations.³

Ce type d'interférence est bien mis en évidence dans les tâches de décision lexicale qui prennent en compte le temps mis par les sujets pour reconnaître les différentes classes de mots présentés.²¹ Dans certaines études, il a pu être ainsi montré que lorsque les mots présentés sont relatifs aux préoccupations des sujets, ils sont reconnus plus vite que dans le cas contraire.²²⁻²⁴

Néanmoins les résultats des paradigmes de décision lexicale ne semblent pas homogènes, un effet inverse de ralentissement ayant été souvent observé en liaison avec l'existence d'un biais attentionnel.^{25,26}

L'interprétation des résultats obtenus dans les tâches de décision lexicale doit en fait tenir compte à la fois de la charge émotionnelle des mots stimuli, de la difficulté des tâches cognitives proposées et de la fréquence d'occurrence des mots dans le lexique propre du sujet (fréquence lexicale propre) qui équivaut à leur familiarité pour lui.

Sur le plan pratique, cela montre que pour une tâche donnée d'évaluation du biais lexical attentionnel, la charge émotionnelle (ou valence affective) et la familiarité des mots pour le sujet doivent pouvoir être contrôlées. Cette dernière notion ne recouvre pas, cependant, la fréquence d'occurrence des mots stimuli dans le langage commun, ou fréquence lexicale générale, dont la construction de telles tâches devra par conséquent tenir compte également.

À ce propos, l'abondante littérature sur le test de Stroop émotionnel a mis en évidence plusieurs facteurs déterminants dans le choix des stimuli en cours d'élaboration. Ainsi, l'appartenance des stimuli à une catégorie sémantique relative aux préoccupations des participants est le principal facteur de l'interférence. Cette notion recouvre à la fois la valence émotionnelle et la fréquence lexicale propre. Par ailleurs, la tonalité semble un paramètre d'importance; selon certains travaux, l'interférence serait plus marquée avec les stimuli négatifs.¹⁰ En outre, la fréquence et la longueur des stimuli sont généralement contrôlées.³

Tableau 1 Etudes ayant exploré l'effet d'interférence au test de Stroop émotionnel dans les troubles affectifs et psychotiques

Étude	Méthode	Mots	Participants	Groupe(s) montrant une interférence envers des mots cibles vs témoins	Taille de l'effet d'interférence, ms
Troubles dépressifs					
Gotlib et McCann ⁴	Tachistoscope	Dépressifs Maniaques Neutres	Déprimés (15) Nondéprimés (15)	Déprimés (mots dépressifs)	23
Williams et Nulty ⁵	Carte	Négatifs Neutres Non-mots	Déprimés (19) Nondéprimés (19)	Déprimés (mots négatifs)	60
Gotlib et Cane ⁶	Tachistoscope	Dépressifs Maniaques Neutres	Déprimés (34), avant et après hospitalisation Nondéprimés (14)	Déprimés (mots dépressifs), avant traitement	57
Segal et Vella ⁷	Tachistoscope	Négatifs Positifs • auto-descriptifs • non-auto-descriptifs Neutres	Déprimés (18) Nondéprimés (14)	Déprimés : mots autodescriptifs • vs neutres • vs non auto-descriptifs	116 101
Klieger et Cordner ⁸	Diapositives	Négatifs Neutres Couleur Non-mots	Déprimés (21) Nondéprimés (14)	Déprimés (mots négatifs)	34
Hill et Knowles ⁹	Carte	Négatifs • généraux • spécifiques Positifs Couleur Non-mots	Déprimés (12) Nondéprimés (12)	Pas d'interaction entre le groupe et la valence des mots stimuli	—
Segal et coll ¹⁰	Informatisée	Mots cibles: • négatifs • positifs Phrases amorces Auto-descriptifs et non-auto-descriptifs	Déprimés (58) Nondéprimés (44)	Déprimés (mots auto-descriptifs avec amorces auto-descriptives)	34
Dudley et coll ¹¹	Carte	Dépressifs Maniaques Neutres Non-mots	Déprimés (12) Maladie d'Alzheimer (12) Témoins (12)	Déprimés (mots dépressifs)	94

suite au verso

Tableau 1 (suite)					
Étude	Méthode	Mots	Participants	Groupe(s)	Taille, ms
Troubles bipolaires					
Bentall et Thompson ¹²	Carte	Dépressifs Maniaques Neutres Non-mots	Hypomanie (14) Hypomanie modérée (14) Témoins (14)	Hypomanie (mots dépressifs)	173,3
French et coll ¹³	Carte	Dépressifs Maniaques Neutres Non-mots	Hypomanie (8) Hypomanie modérée (8) Témoins (8)	Hypomanie (mots dépressifs)	111
Lyon et coll ¹⁴	Carte	Dépressifs Maniaques Neutres Non-mots	Bipolaires déprimés (15) Bipolaires maniaques (15) Témoins (15)	Déprimés (mots dépressifs) Maniaques (mots dépressifs)	289 298
Kerr et coll ¹⁵	Carte	Dépressifs Maniaques Neutres	Bipolaires déprimés (13) Bipolaires maniaques (14) Bipolaires euthymiques (15) Unipolaires (17) Témoins (18)	Pas d'interaction entre le groupe et la valence des mots stimuli	—
Gotlib et coll ¹⁶	Carte	Neutres Dépressifs Anxiété physique Anxiété sociale Maniaques (euphorie) Maniaques (irritables)	Enfants sains de parents bipolaires (16) Enfants sains contrôles sujets (10)	Enfants de bipolaires : • mots anxiété sociale • mots maniaques irritables	21,85 15,9
Troubles psychotiques					
Bentall et Kaney ¹⁷	Carte	Dépressifs Paranoïdes Neutres Non-mots	Délire de persécution (16, dont 9 schizophrènes) Déprimés (15) Témoins (16)	Délirants (mots paranoïdes)	163
Kinderman ¹⁸	Carte	Non-mots Positifs Négatifs Neutres	Délire de persécution (16, dont 13 schizophrènes) Déprimés (16) Témoins (16)	Délirants : • mots positifs • mots négatifs Déprimés (mots négatifs)	70 153,8 92,6
Fear et coll ¹⁹	Carte	Dépressifs Anxieux Paranoïdes Neutres Non-mots	Délire de persécution (29) Témoins (20)	Délirants (mots paranoïdes)	89
Kinderman et coll ²⁰	Carte	Menace de son autonomie Isolement Auto-critique Critique par autrui Inconfort physique Neutres	Délire de persécution (13 dont 8 schizophrènes) Dépressifs (11) Témoins (13)	Délirants (ensemble des mots)	89

Dans la plupart des études, les tests de Stroop émotionnels sont constitués de mots de valence émotionnelle spécifique, de mots émotionnels contrôles (de valence non spécifique) et de mots contrôles émotionnellement neutres.

Ces mots sont généralement issus d'une liste établie a priori par les expérimentateurs selon leur valence émotionnelle.^{12,17,19} Cette liste initiale est parfois issue d'études antérieures²⁰ ou de questionnaires cliniques,^{18,27,28} ou elle est sélectionnée par des cliniciens spécialisés.²⁸ Les mots neutres sont souvent choisis de manière à appairer les mots émotionnels en fréquence et en longueur.^{4,18,20}

L'évaluation de la valence des mots initiaux par des juges indépendants, bien qu'absente dans plusieurs travaux,^{19,28} constitue par la suite une étape fondamentale de la construction du test. Les méthodes employées diffèrent selon les études : cotation par des sujets sains,^{14,17,20} des étudiants,¹⁶ des cliniciens confirmés,²⁹ ou des patients.^{4,7,10,27} Les expérimentateurs sélectionnent ensuite les stimuli qui constitueront le test en tenant compte de la concordance des évaluations entre les différents juges, et de l'appariement des mots en fréquence et en longueur.

Le but de ce travail est d'élaborer une version du test de Stroop émotionnel en langue française applicable à l'étude des biais émotionnels dans la schizophrénie paranoïde et le trouble bipolaire.

Méthode

Constitution et classification a priori d'une liste initiale de mots

Trois des auteurs de ce travail (NB, EF, JMA) ont établi une liste initiale de 200 mots, répartis a priori en 4 classes de valence émotionnelle différente : la classe 1, constituée de 50 mots de valence « dépressive »; la classe 2, de 50 mots de valence « paranoïde »; la classe 3, de 50 mots de valence « maniaque »; et la classe 4, de 50 mots contrôles de « valence neutre ». Les mots sont composés de 3, 6, 7 ou 9 lettres de manière à contrôler, lors de la passation du test, l'effet de la longueur des mots.¹⁷

Les auteurs de la liste initiale s'étaient donné pour consigne de ranger, au sein d'une même classe, des mots choisis en fonction de ce qu'ils estimaient être leur capacité à susciter ou non des réponses émotionnelles chez des patients relevant d'une même catégorie diagnostique. Une telle estimation de la valence ou du pouvoir inducteur des mots suppose, de la part de ceux qui en ont eu la charge, une compétence dans le domaine des pathologies concernées. Celle-ci pouvait être légitimement attribuée aux auteurs de la liste initiale en raison de leurs champs spécifiques d'intérêt, de leur connaissance clinique et psychopathologique des affections bipolaires et

schizophréniques, et de leur familiarité avec les listes de mots déjà établies dans le domaine.

Validation de la classification initiale des mots

Évaluation de la valence émotionnelle et de la fréquence lexicale propre. Dans une première étape, nous avons soumis ces mots à l'évaluation de 25 psychiatres ayant au moins 10 années d'expérience clinique. Ces mots leur ont été présentés par ordre alphabétique sous forme de questionnaire, sans mention de leur classe de valence émotionnelle. La consigne reçue était de coter, pour chaque mot, sur une échelle de type Likert de 0 à 5 : V Dep; V Para; V Man; V Neut; et la fréquence d'emploi du mot par les patients, ou familiarité ou fréquence lexicale propre (F).

La valence émotionnelle des mots devait être estimée en fonction des mêmes critères que ceux utilisés par les auteurs de la liste initiale. La fréquence d'emploi était, elle, appréciée relativement à la catégorie diagnostique correspondant à chacune des 4 valences, la catégorie neutre renvoyant à une population indemne de trouble dépressif, paranoïde ou maniaque.

La familiarité des mots a une influence sur les performances au Stroop émotionnel³; nous avons donc calculé, pour chaque mot, les produits de la fréquence lexicale propre par les valences dépressive, paranoïde, maniaque et neutre. En calculant la moyenne de ces 4 produits sur les 25 questionnaires, nous avons obtenu 4 variables quantitatives caractérisant la capacité des mots à faire référence aux états : FV Dep, FV Para, FV Man et FV Neut.

Analyse des données. Les méthodes d'analyse des données permettent de synthétiser des données trop nombreuses pour être appréhendées directement, en extrayant leurs tendances les plus marquantes (oppositions ou regroupements). Parmi ces méthodes, l'ACP évalue la ressemblance entre des individus en comparant leurs valeurs pour un ensemble de variables quantitatives caractéristiques.³⁰ Cette technique se fonde sur une représentation graphique des données : les individus sont représentés par un nuage de points qui se répartissent dans l'espace selon l'influence simultanée des variables quantitatives; ces variables correspondent donc à des vecteurs qui déterminent les directions selon lesquelles se répartissent les points.

Pour synthétiser ces données multidimensionnelles, l'ACP définit de nouvelles variables, appelées composantes principales ou facteurs, qui résument l'influence des variables quantitatives initiales sur la dispersion des individus. Ces facteurs sont représentés graphiquement par des axes factoriels. Les données (vecteurs-variables et points-individus) sont projetées sur un plan défini par les axes factoriels, qui restitue le maximum de l'inertie originelle du nuage. La contribution relative d'un individu à la construction

d'un axe factoriel est un indicateur de la capacité du facteur à expliquer la dispersion de cet individu.

La projection des vecteurs-variables sur le plan factoriel, ou graphique des variables, permet d'interpréter la manière dont les facteurs résument l'information contenue dans les variables quantitatives.

La projection du nuage des points-individus, ou graphique des individus, montre leur répartition selon les 2 axes factoriels. On obtient alors une typologie de ces individus : 2 points de coordonnées proches sur le plan représentent 2 individus ayant des caractéristiques semblables.

Dans notre cas, l'objectif de l'ACP était d'évaluer la ressemblance entre les 200 mots de la liste initiale (considérés, dans l'analyse, comme les sujets à traiter) en comparant leurs valeurs pour les 4 variables quantitatives FV Dep, FV Para, FV Man et FV Neut. Pour cela, nous avons décrit la répartition de ces mots sur un plan défini par des axes factoriels résumant l'influence de ces variables.

Classification automatique des données. À partir des résultats de l'ACP, une CAH³¹ est appliquée. Cette technique compare les coordonnées des mots sur les axes factoriels, et regroupe de manière automatique les mots qui se ressemblent pour constituer des classes homogènes et distinctes les unes des autres.

Dans notre cas, le but de la CAH était de compléter les résultats de l'ACP afin d'obtenir une répartition des 200 mots en plusieurs classes de valence émotionnelle différente, puis, de comparer cette classification avec la classification initiale.

Concordance des classifications. Les 2 classifications, initiale et automatique, répartissent les mots selon la nature de leur valence émotionnelle dominante; elles définissent ainsi des catégories qualitatives. En conséquence, leur concordance a été appréciée par le calcul d'un coefficient kappa non pondéré.³²

Sélection des mots

Pour la construction du test, nous avons choisi de sélectionner 4 mots de chaque catégorie émotionnelle, ce qui permettra d'utiliser les 4 couleurs les plus usuelles (rouge, bleu, vert, jaune).

Ces mots ont été retenus en fonction de leur contribution aux axes factoriels, de leurs valences émotionnelles, et de leur concordance avec les 2 types de classification, l'objectif étant de sélectionner les mots ayant une valence émotionnelle maximale dans une catégorie, tout en ayant de faibles valences dans les autres.

En outre, cette sélection est contrainte par la longueur des mots. Elle comprend ainsi un mot de 3 lettres, un de 6 lettres, un de 7 lettres, et un de 9 lettres dans chaque catégorie.

Vérification de la fréquence lexicale générale

Finalement, nous avons comparé a posteriori la moyenne des fréquences d'emploi dans la langue française, ou fréquence lexicale générale, des 4 catégories de mots sélectionnés à l'aide d'un test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Cette fréquence est issue de la base de données électronique *Lexique 2*³³ et du dictionnaire de fréquence des mots de Jean Baudot.³⁴

Les analyses ont été conduites à l'aide du logiciel *Statistical Package for the Social Sciences*.³⁵

Résultats

Construction des axes factoriels

Les 2 premiers axes factoriels résument 70 % de l'inertie totale du nuage.

Un cent quatre mots contribuent à 90 % de l'axe 1, et 87 mots à 90 % de l'axe 2.

Interprétation des facteurs

Synthèse des variables (figure 1a). Le graphique des variables montre la projection sur le plan factoriel des 4 vecteurs représentant les 4 variables quantitatives FV Dep, FV Para, FV Man et FV Neut.

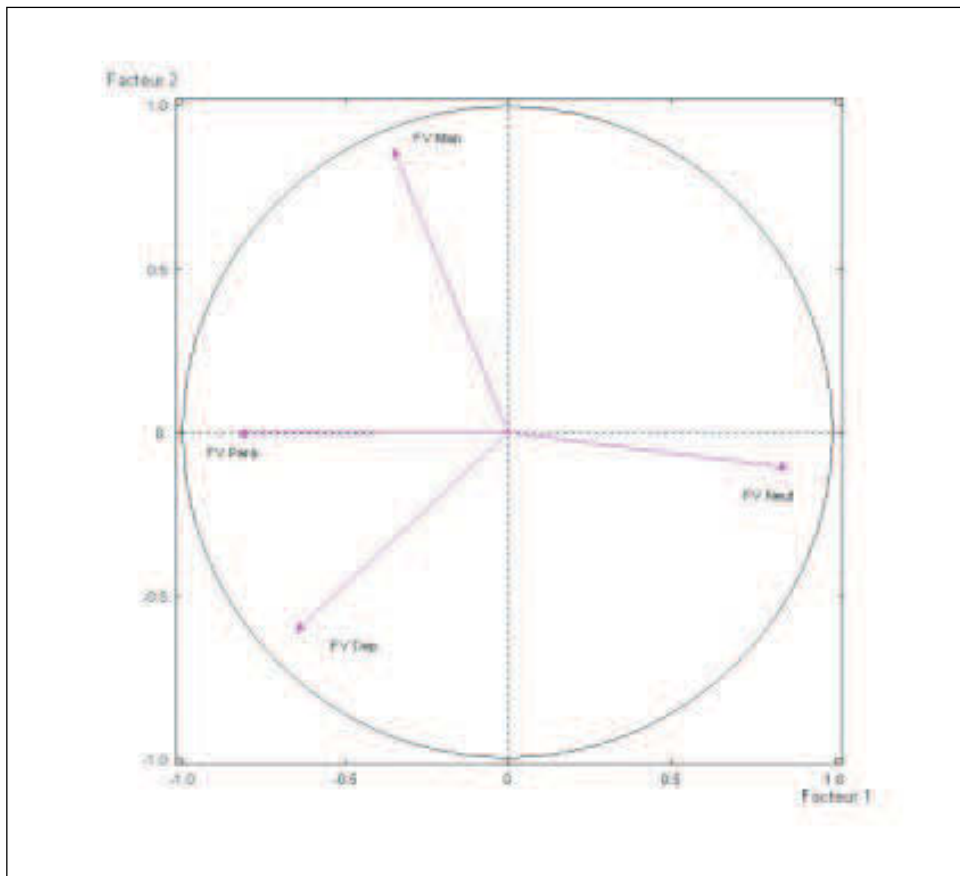
Selon le 1^{er} axe factoriel, la variable FV Neut est opposée aux variables FV Dep, FV Para et FV Man : ce premier facteur peut s'interpréter comme un facteur « émotionnalité », qui distingue les informations neutres des informations émotionnelles.

Selon le 2^e axe, les variables FV Dep et FV Man sont opposées : ce 2^e facteur peut s'interpréter comme un facteur « tonalité » qui distingue les informations de tonalité négative et positive. La variable FV Para est peu représentée par ce 2^e facteur.

Typologie des mots (figure 1b). Le graphique des individus montre la projection des 200 points représentant les 200 mots sur le plan factoriel. En confrontant les coordonnées des mots sur les 2 axes factoriels aux valeurs moyennes des 4 variables quantitatives, on peut caractériser leur distribution selon leur valence émotionnelle.

Selon le 1^{er} axe factoriel, les mots de coordonnées positives ont une forte valence neutre; leur dispersion est déterminée par la variable FV Neut. Les mots de coordonnées négatives ont une forte valence émotionnelle.

Selon le 2^e axe factoriel, les mots de coordonnées positives ont une forte valence maniaque; leur dispersion est déterminée par la variable FV Man. Les mots de coordonnées négatives ont une forte valence dépressive; leur dispersion est déterminée par la variable FV Dep. En revanche, les mots contribuant peu à ce second facteur sont caractérisés par une forte valence paranoïde.

Figure 1a Influence des variables quantitatives sur la distribution des mots dans l'ACP

Le graphique des variables est construit par projection des vecteurs-variables sur le plan factoriel. Il représente les tendances directionnelles déterminées par les variables quantitatives (FV) et dirigeant la dispersion des données dans l'espace.

La position des vecteurs-variables permet d'interpréter le premier facteur comme un facteur « émotionnalité », et le second facteur comme un facteur « tonalité ».

Classification ascendante hiérarchique

La CAH a effectué une partition automatique des données en 4 classes : une 1^{re} classe (1*) composée de mots dépressifs ($n = 44$), une 2^e classe (2*) qui correspond à un ensemble de mots paranoïdes ($n = 54$), une 3^e classe (3*) comprenant une grande majorité de mots maniaques ($n = 47$), et une 4^e classe (4*) qui regroupe l'essentiel des mots neutres ($n = 55$).

Concordance des classifications (tableau 2)

L'association entre les classifications initiale et automatique des mots est significative ($\kappa = 0,833$; $P < 0,001$).

Sélection des mots (tableau 3)

Les mots retenus pour le test contribuent fortement à la construction des axes factoriels. Ils sont classés de manière concordante dans les 2 classifications :

- « bas », « triste », « déprimé » et « abandonné » dans la classe dépressive;

- « fou », « envahi », « hostile » et « mensonges » dans la classe paranoïde;
- « gai », « joyeux », « content » et « agitation » dans la classe maniaque;
- « car », « chaise », « tartine » et « chaussure » dans la classe neutre.

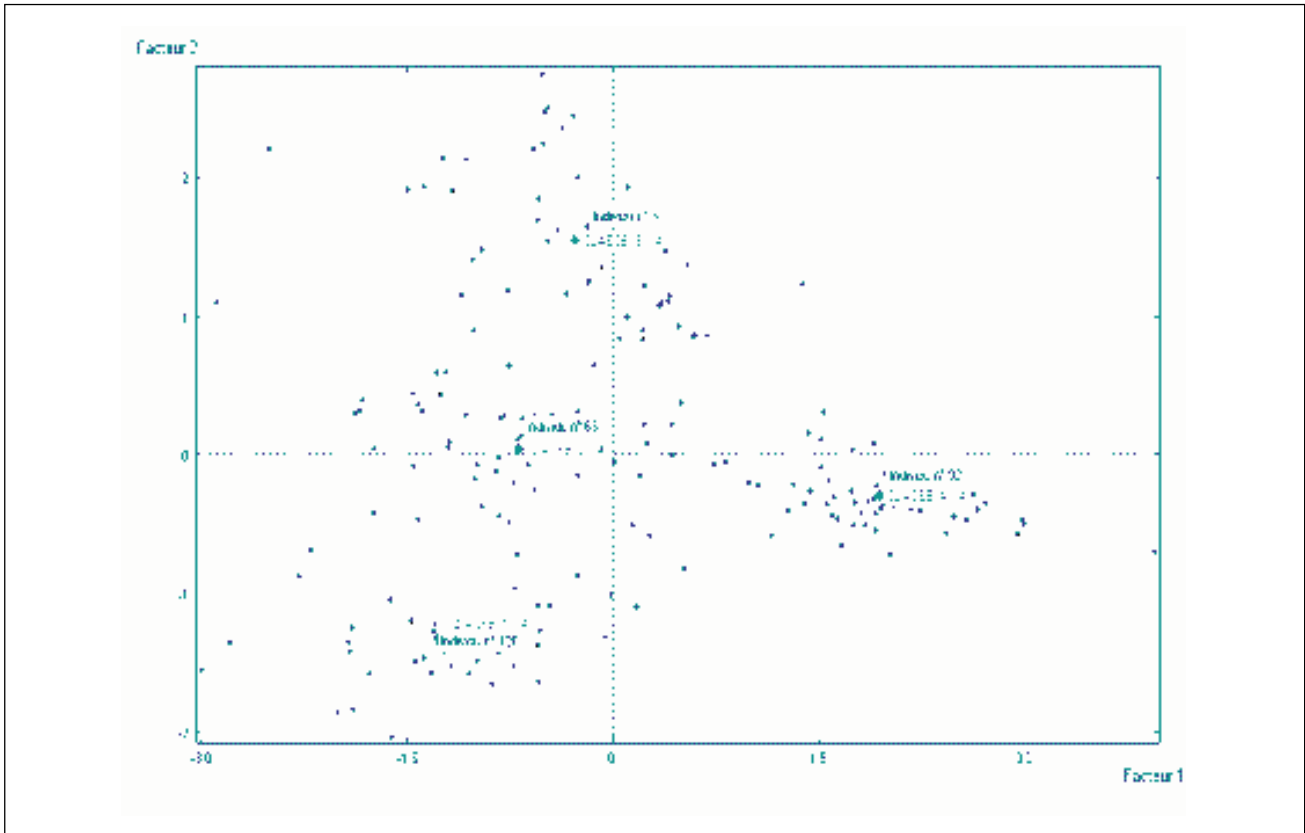
Comparaison de la fréquence lexicale générale des mots sélectionnés

La comparaison des fréquences lexicales moyennes des mots de chaque catégorie ne présente pas de différence significative entre les catégories (tableau 4).

Construction du test

Le test de Stroop émotionnel que nous avons élaboré se compose de 4 cartes. En fonction de la valence émotionnelle des mots les constituant, on distingue une carte « neutre », de valence émotionnelle neutre, et 3 cartes « émotionnelles » : « dépressive », « paranoïde », « maniaque ».

Figure 1b Typologie des mots selon l'ACP



Le graphique des individus (mots) est construit par projection des points-individus sur le plan factoriel.

Les mots se dispersent sur le plan selon 2 axes factoriels, émotionnalité et tonalité, qui résument les tendances directionnelles déterminées par les variables quantitatives initiales.

Les mots de coordonnées positives sur le premier axe factoriel ont tendance à posséder une valence neutre, alors que ceux de coordonnées négatives sont émotionnels.

Les mots émotionnels de coordonnées positives sur le second axe ont tendance à avoir une forte valence maniaque ; ceux de coordonnées négatives, une forte valence dépressive ; ceux qui contribuent peu au second facteur, une forte valence paranoïde.

A titre d'exemple, un mot de chaque classe automatique, désigné par son numéro d'individu, est indiqué sur la figure.

	CAH				Total
	Classe 1* mots dépressifs	Classe 2* mots paranoïdes	Classe 3* mots maniaques	Classe 4* mots neutres	
Liste initiale	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
Classe 1	40 (80)	8 (16)		2 (4)	50
Classe 2	4 (8)	41 (82)	1 (2)	4 (8)	50
Classe 3		3 (6)	46 (92)	1 (2)	50
Classe 4		2 (4)		48 (96)	50
Total	44	54	47	55	200

*voir le texte concernant CAH
 $\kappa = 0,833, P < 0,001$ (non pondéré)

Tableau 3 Liste des 16 mots sélectionnés pour la constitution du test à la suite de l'ACP et de la CAH

Mot	FV				Coordonnées sur l'axe 1	Coordonnées sur l'axe 2	CAH Classe
	FV Dep	FV Para	FV Man	FV Neut			
Bas	14,89	2,71	2,29	6,58	-0,54	-1,64	1*
Triste	17,27	5,34	2,24	2,02	-1,89	-1,83	1*
Déprimé	18,02	6,58	2,79	3,65	-2,01	-1,86	1*
Abandonné	13,59	4,29	1,46	3,82	-1,04	-1,58	1*
Fou	7,92	12,58	11,91	2,28	-2,89	1,09	2*
Envahi	4,46	8,00	4,22	2,55	-1,20	0,05	2*
Hostile	4,48	8,18	5,78	1,90	-1,42	0,36	2*
Mensonges	5,03	8,05	6,09	4,76	-1,07	0,29	2*
Gai	1,30	2,60	16,48	3,13	-0,52	2,75	3*
Joyeux	1,42	2,16	14,41	2,79	-0,37	2,35	3*
Content	2,34	2,93	15,82	5,70	-0,29	2,44	3*
Agitation	5,60	10,27	16,22	2,08	-2,51	2,20	3*
Car	0,17	0,09	0,09	14,37	2,58	-0,48	4*
Chaise	0,74	0,09	0,26	17,50	2,95	-0,58	4*
Tartine	0,00	0,00	0,00	13,46	2,50	-0,45	4*
Chaussure	0,17	0,22	0,35	17,66	3,00	-0,50	4*

*voir le texte concernant CAH

Chaque carte se compose de 50 stimuli, correspondant à la répétition des 4 mots sélectionnés. L'ordre d'apparition des mots a été établi au hasard, selon les règles suivantes :

- un mot donné ne peut apparaître plus de deux fois d'affilée;
- chaque mot apparaît au moins douze fois au sein d'une carte.

La consigne donnée est de nommer la couleur des mots d'une carte, de gauche à droite, une ligne après l'autre, en s'abstenant de lire les mots. Le participant doit effectuer la tâche le plus vite possible, sans s'arrêter après le signal de départ donné par l'expérimentateur.

L'ordre de passation obéit à une technique de contre-balancement pour éviter tout effet d'apprentissage.

Les variables mesurées sont les temps de réaction (ou temps de dénomination de la couleur des 50 stimuli de chaque carte) et les index d'interférence (ou temps de réaction à une carte d'intérêt retranché du temps de réaction à une carte contrôle).

Discussion

L'absence d'études antérieures en langue française utilisant un test de Stroop émotionnel dans les troubles schizophréniques et bipolaires a conduit, dans un 1^{er} temps, 3 des auteurs de ce travail à déterminer une liste initiale de mots

répartis en 4 classes qui, selon leur expérience clinique, soit reflètent les pathologies étudiées, c'est-à-dire les dimensions dépressive, paranoïde et maniaque, soit n'évoquent aucune catégorie d'émotion.

Pour valider cette présélection, nous avons sollicité 25 psychiatres expérimentés pour qu'ils évaluent, d'après leur expérience clinique, les valences émotionnelles dépressive, paranoïde, maniaque, neutre, et la fréquence qu'aurait chaque mot pour des patients.

Le choix de notre population d'évaluateurs s'explique par la nécessité d'obtenir des mots émotionnellement saillants pour les patients souffrant des pathologies étudiées. En outre, certains mots classiquement considérés comme neutres peuvent, chez des sujets émotionnellement perturbés, posséder une valence émotionnelle non nulle.³ C'est pourquoi la cotation de la valence émotionnelle et de la neutralité a été confiée à des professionnels ayant une bonne connaissance de ces pathologies.

Nous n'avons pas fait appel à des patients pour cette évaluation; cela reviendrait à leur demander de caractériser explicitement des stimuli comme étant émotionnels ou perturbants. Une telle évaluation serait exposée à des biais de réponse liés au déni ou à un défaut de discernement.

Tableau 4 Fréquences lexicales (par million d'occurrences) des mots sélectionnés dans les différentes catégories sémantiques en fonction du nombre de lettres

Taille	Catégorie			
	Dépressifs	Paranoïdes	Maniaques	Neutres
3 lettres	Bas	Fou	Gai	Car
F (lexique 2)	257,73	65,37	13,22	411,21
F (Baudot)	274,00	109,00	29,00	665,00
6 lettres	Triste	Envahi	Joyeux	Chaise
F (lexique 2)	52,28	7,87	16,18	47,82
F (Baudot)	6,00	46,00	38,00	58,00
7 lettres	Déprimé	Hostile	Content	Tartine
F (lexique 2)	0,96	11,47	30,49	4,49
F (Baudot)	1,00	17,00	46,00	1,00
9 lettres	Abandonné	Mensonges	Agitation	Chaussure
F (lexique 2)	22,97	8,98	16,15	4,94
F (Baudot)	19,00	36,00	25,00	35,00
F (lexique 2) (DS)	83,48 (118,05)	23,42 (28,00)	19,01 (7,78)	117,11(197,11)
F (Baudot) (DS)	75,00 (132,89)	52,00 (39,86)	34,50 (9,40)	189,75 (317,70)

Il n'existe pas de différence significative entre les fréquences lexicales moyennes de chaque catégorie sémantique (lexique 2 : $\chi^2 = 0,574$, NS; Baudot : $\chi^2 = 1,449$, NS).
DS = déviation standard

Enfin, des juges issus de la population générale n'auraient pas la même connaissance que les praticiens des concepts susceptibles de déclencher une expérience émotionnelle chez des patients schizophrènes ou bipolaires.

Par ailleurs, plus un mot est fréquent dans le langage du sujet, plus il exercera un effet d'interférence sur la tâche pertinente, c'est-à-dire nommer la couleur. Or, il est établi que la fréquence d'un mot relatif aux préoccupations spécifiques de sujets émotionnellement perturbés peut être supérieure à la fréquence de ce mot dans la population générale.³ Une consigne donnée aux évaluateurs était donc d'apprécier la fréquence d'emploi du mot par les patients, nous permettant ainsi de pondérer chaque paramètre de valence émotionnelle par cette valeur de fréquence. Par ailleurs, une vérification a posteriori de la fréquence moyenne des groupes de mots sélectionnés pour le test permet de faire en sorte que le paramètre fréquence ne puisse expliquer les différences de performances au test de Stroop émotionnel.

Les données obtenues à partir de l'expérience clinique de 3 des auteurs, puis des 25 évaluateurs ont été analysées selon une technique originale pour l'élaboration d'un test de Stroop émotionnel.

L'ACP a permis une bonne distinction des mots neutres et émotionnels d'une part, et des mots dépressifs, paranoïdes et maniaques d'autre part.

Concordante avec les résultats de l'ACP, la CAH a réparti les 200 mots en 4 classes selon leur valence émotionnelle dominante.

Enfin, le calcul du coefficient kappa a montré une concordance élevée entre les 2 classifications. Le choix d'un kappa non pondéré tient à la nature qualitative et non ordinale des catégories définies par les 2 classifications.

Cependant, en dépit d'un kappa élevé, la concordance entre la classification a priori, subjective, des auteurs, et la classification a posteriori, automatique, n'est pas parfaite. La prise en compte explicite de la fréquence d'emploi dans la classification automatique, mais non pas dans la classification initiale, contribue largement à l'explication des différences observées. Celles-ci tiennent aussi à l'ambiguïté de certains mots; ainsi par exemple, le mot « bol », initialement rangé dans les mots maniaques (car entendu au sens figuré), est rangé dans les mots neutres par la CAH; le mot « mue » classé au départ dans les mots paranoïdes (en référence à l'automatisme

psychomoteur) est compté au rang des mots neutres dans la CAH.

Pour ces raisons, notre sélection des mots a tenu compte, outre leur longueur, de critères se fondant à la fois sur l'évaluation clinique et l'analyse statistique : contribution aux axes factoriels, valence émotionnelle moyenne forte dans une catégorie et faible dans les autres, appartenance à la même catégorie émotionnelle dans les 2 classifications.

Une autre limite de notre étude est que certains des mots sélectionnés ont des valences fortes dans les catégories paranoïde et maniaque : c'est le cas des mots « fou » et « agitation » (tableau 3).

Compte tenu de l'ensemble des contraintes imposées à la sélection, la méthode employée garantit néanmoins qu'en fonction de la liste initiale, chacun des mots retenus constitue le meilleur choix possible pour élaborer le test.

À partir des mots sélectionnés, nous avons construit un test en version carte. Moins précise dans le recueil des données qu'une version informatisée, la version carte est néanmoins plus maniable, et plus sensible pour mettre en évidence un phénomène d'interférence chez les patients souffrant de schizophrénie, notamment.³⁶

La longueur des mots et le nombre de stimuli par carte suivent la procédure de Bentall et Kaney.¹⁷

Seulement 4 mots ont été sélectionnés dans chaque catégorie émotionnelle; cependant, cet effectif s'est déjà révélé suffisant pour obtenir un effet d'interférence.³⁷

L'utilisation du test que nous avons élaboré est, par essence, limitée aux populations francophones. La question peut néanmoins se poser de savoir si cette utilisation ne se restreint pas aux francophones de France ou d'Europe. Rien ne permet en effet d'affirmer que les mots pertinents, les cotations par les psychiatres et donc les recoupements par ACP et CAH seraient les mêmes pour des populations francophones d'Amérique ou d'Afrique. Contre cet argument, plaident cependant le fait que ces mots aient des fréquences lexicales générales moyennes comparables dans les bases de données européenne³³ et canadienne³⁴ et le fait que le test ait été élaboré dans une région de France ayant un taux élevé de populations francophones immigrées d'Afrique,³⁸ avec lesquelles traitent régulièrement les psychiatres auteurs de la liste initiale ainsi que les psychiatres juges. Une étude empirique comparative sur des populations francophones européennes, américaines et africaines serait à même d'apporter des éléments de réponse supplémentaires à cette question.

De façon générale, on pourrait craindre l'existence d'une certaine circularité dans le raisonnement qui conduit à l'utilisation de tels tests censés démontrer l'existence de biais attentionnels dans les troubles mentaux. On considère, par

exemple, que les patients dépressifs présentent un biais de traitement d'informations de nature dépressive, on leur fait passer un test axé sur ce biais (présentation de mots dépressifs), on observe qu'ils réagissent différemment des sujets témoins, ce qui démontre le biais (les patients traitent différemment les mots dépressifs). Toutefois, le test de Stroop échappe en grande partie à ces critiques dans la mesure où la mise en évidence du biais, qu'il soit cognitif (Stroop couleur) ou émotionnel (Stroop émotionnel), a pu être corrélée à la mise en jeu de régions distinctes au sein du système nerveux central, et notamment du système limbique (cingulaire antérieur). Cela a pu être démontré chez des sujets sains,³⁹ des malades souffrant de troubles affectifs⁴⁰ et des patients schizophrènes^{41,42} en utilisant des stimuli appropriés. L'anomalie observée au test de Stroop peut alors servir d'indice d'une anomalie précise au sein d'un réseau cérébral, cette dernière validant en quelque sorte la portée de la première. Il en résulte une utilisation plus rationnelle du test de Stroop émotionnel (éventuellement couplé à un test de Stroop couleur) au sein des pathologies concernées.

Notre test pourrait ainsi contribuer à éclaircir la question de la rupture ou de la continuité entre pathologies bipolaire et schizophrénique, à la fois dans une perspective théorique (spécificité des perturbations observées) et pratique (diagnostic différentiel).

Son utilisation chez des patients en phase aiguë, en rémission et chez des apparentés sains de premier degré devrait également permettre de préciser la place et la signification des anomalies observées dans l'histoire évolutive des troubles et la genèse des symptômes.

L'étape intermédiaire indispensable consiste cependant en une étude de validation empirique comparant les effets d'interférence pour chaque type de contenu sémantique dans des populations bipolaires, schizophréniques et normales. Celle-ci fera l'objet d'un prochain travail.

Source de financement

Pas de source de financement.

Bibliographie

1. Bar-On R, Tranel D, Denburg NL, et coll. Exploring the neurological substrate of emotional and social intelligence. *Brain*. 2003;126(8):1790–1800.
2. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*. 1935(6):18:643–662.
3. Williams JMG, Mathews A, MacLeod C. The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychol Bull*. 1996;120(1):3–24.
4. Gotlib IH, McCann CD. Construct accessibility and depression: an examination of cognitive and affective factors. *J Pers Soc Psychol*. 1984;47(2):427–439.
5. Williams JMG, Nulty DD. Construct accessibility, depression and the emotional Stroop task: transient emotion or stable structure? *Pers Individ Dif*. 1986;7(4):485–491.
6. Gotlib IH, Cane DB. Construct accessibility and clinical depression: a longitudinal investigation. *J Abnorm Psychol*. 1987;96(3):199–204.
7. Segal ZV, Vella DD. Self-schema in major depression: replication and extension of a priming methodology. *Cognit Ther Res*. 1990;14(2):161–176.

8. Klieger DM, Cordner MD. The Stroop task as measure of construct accessibility in depression. *Pers Individ Dif*. 1990;11(1):19–27.
9. Hill AB, Knowles TH. Depression and the emotional Stroop effect. *Pers Individ Dif*. 1991;12(5):481–485.
10. Segal ZV, Truchon C, Horowitz LM, et coll. A priming methodology for studying self-representation in major depressive disorder. *J Abnorm Psychol*. 1995;104(1):205–213.
11. Dudley R, O'Brien J, Barnett N, et coll. Distinguishing depression from dementia in later life: a pilot study employing the Emotional Stroop Task. *Int J Ger Psychiatry*. 2002;17(1):48–53.
12. Bental RP, Thompson M. Emotional Stroop performance and the manic defence. *Br J Clin Psychol*. 1990;29(2):235–237.
13. French CC, Richards A, Scholfield EJ. Hypomania, anxiety and the emotional Stroop. *Br J Clin Psychol*. 1996;35(4):617–626.
14. Lyon HM, Startup M, Bental RP. Social cognition and the manic defense: attributions, selective attention, and self-schema in bipolar affective disorder. *J Abnorm Psychol*. 1999;108(2):273–282.
15. Kerr N, Scott J, Phillips ML. Pattern of attentional deficits and emotional bias in bipolar and major depressive disorder. *Br J Clin Psychol*. 2005;44(3):343–356.
16. Gotlib IH, Traill SK, Montoya RL, et coll. Attention and memory biases in the offspring of parents with bipolar disorder: indications from a pilot study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;46(1):84–93.
17. Bental RP, Kaney S. Content specific information processing and persecutory delusions: an investigation using the emotional Stroop test. *Br J Med Psychol*. 1989;62(4):355–364.
18. Kinderman P. Attentional bias, persecutory delusions and the self-concept. *Br J Med Psychol*. 1994;67(1):53–66.
19. Fear C, Sharp H, Healy D. Cognitive processes in delusional disorders. *Br J Psychiatry*. 1996;168(1):61–67.
20. Kinderman P, Prince S, Waller G, et coll. Self-discrepancies, attentional bias and persecutory delusions. *Br J Clin Psychol*. 2003;42(1):1–12.
21. Stip E, Beauregard M. La dépression est-elle une maladie de la cognition? *Ann Med Psychol*. 1998;156(8):505–516.
22. Daston PG. Perception of homosexual words in paranoid schizophrenia. *Percept Mot Skills*. 1956;6(1):45–55.
23. Daston PG. Perception of idiosyncratically familiar words. *Percept Mot Skills*. 1957;7(1):3–6.
24. Aït Bentaleb MD, Stip E, Beauregard M. Traitement cognitif du contenu verbal halluciné : tâche de décision lexicale. *L'évolution psychiatrique*. 2003;68(3):371–380.
25. Bradford H, Challis RV, Krane L. Mood induction and the priming of semantic memory in a lexical decision task: asymmetric effects of relation and depression. *Bull Psychon Soc*. 1988;28(4):309–312.
26. Stip E, Lecours AR. Fonctionnement neuropsychologique du déprimé : épreuve de décision lexicale dans la dépression majeure. *L'Encéphale*. 1992;18(5):575–583.
27. Kampman M, Keijsers G, Verbraak M, et coll. The emotional Stroop: a comparison of panic disorder patients, obsessive-compulsive patients, and normal controls, in two experiments. *J Anxiety Disord*. 2002;16(4):425–441.
28. Payne KA, Binik YM, Amsel R, et coll. When sex hurts, anxiety and fear orient attention towards pain. *Eur J Pain*. 2005;9(4):427–436.
29. Moritz S, Jacobsen D, Kloss M, et coll. Examination of emotional Stroop interference in obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther*. 2004;42(6):671–682.
30. Lebart L, Morineau A, Piron M. *Statistique exploratoire multidimensionnelle*. Paris (FR): Dunod; 1995.
31. Diday E, Bochi S, Brossier G, et coll. *Optimisation en classification automatique tome 1*. Rocquencourt (FR): INRIA; 1979.
32. Jakobsson U, Westergren A. Statistical methods for assessing agreement for ordinal data. *Scand J Caring Sci*. 2005;19(4):427–431.
33. New B, Pallier C, Brysbaert M, et coll. *Lexique 2: a new French lexical database*. *Behav Res Methods Instrum Comput*. 2004;36(3):516–524.
34. Baudot J. *Fréquence d'utilisation des mots en français écrit contemporain*. Montréal (QC): Presses de l'Université de Montréal; 1992.
35. *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows, rel. 10.0.0*. Chicago (IL): SPSS Inc; 1999.
36. Henik A, Salo R. Schizophrenia and the Stroop effect. *Behav Cogn Neurosci Rev*. 2004;3(1):42–59.
37. Serra-Mestres J, Ring H. Vulnerability to emotionally negative stimuli in Parkinson's disease: an investigation using the emotional Stroop task. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1999;12(1):52–57.
38. Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE). *Les immigrés en France, édition 2005*. Paris (FR): INSEE; 2005.
39. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Neurosciences*. 2000;4(6):215–222.
40. George MS, Ketter TA, Parekh PI, et coll. Blunted left cingulate activation in mood disorder subjects during a response interference task (the Stroop). *J Neuropsychiatr Clin Neurosci*. 1997;9(1):55–63.
41. Carter CS, Mintun M, Nichols T, et coll. Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [15O]H₂O PET study during single-trial Stroop task performance. *Am J Psychiatry*. 1997;154(12):1670–1675.
42. Nordahl T, Carter CS, Salo RE, et coll. Anterior cingulate metabolism correlates with Stroop errors in paranoid schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(1):139–148.

Manuscrit reçu en août 2006, révisé, et accepté en juin 2007.

¹Docteur en Médecine, Service du Pr Azorin, SHU de Psychiatrie Adultes, Hôpital Sainte Marguerite, Marseille, France.

²Docteur en Sciences, Chargée de Recherche, Institut des Neurosciences Cognitives de la Méditerranée, UMR 6193-CNRS, Université de la Méditerranée, Marseille, France.

³Docteur en Médecine, Professeur des Recherches, SHU de Psychiatrie Adultes, Hôpital Sainte Marguerite, Marseille, France.

Adresse de correspondance : Dre N Besnier, SHU de Psychiatrie Adultes, Hôpital Sainte Marguerite; 270, avenue de Sainte Marguerite, 13009 Marseille, France; besnier_nathalie@yahoo.fr

Abstract : Selecting material to develop an emotional Stroop test adapted to schizophrenia and bipolar disorders

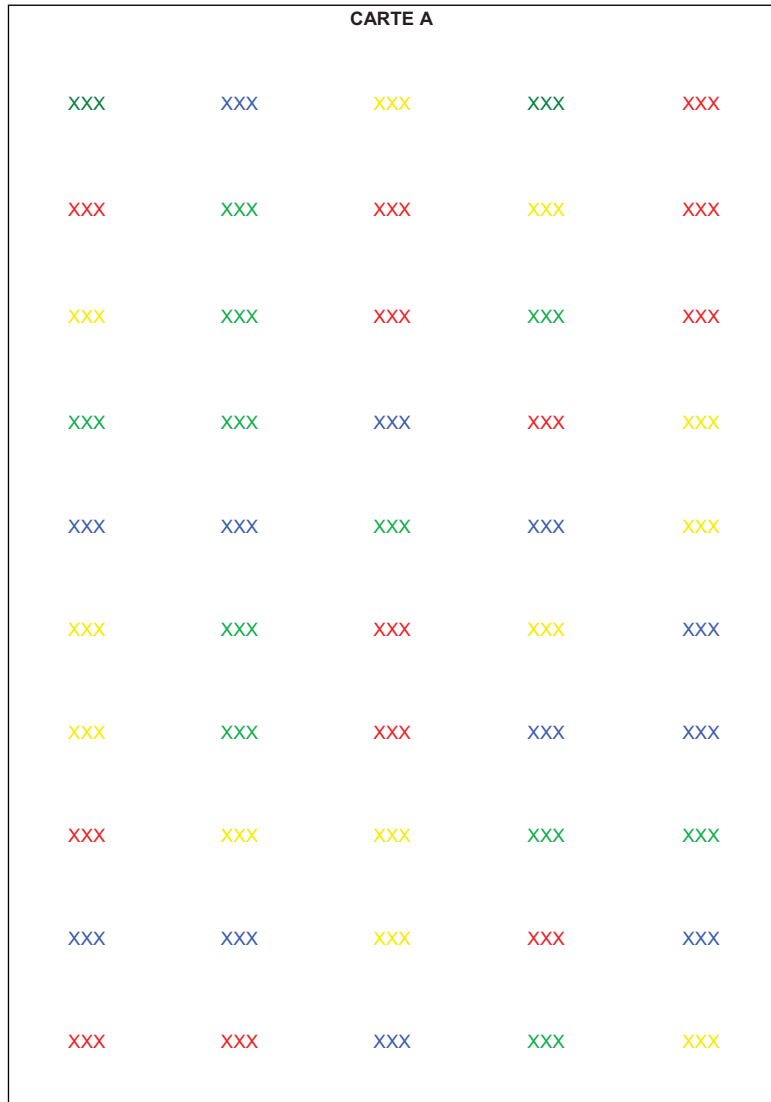
Objective: The emotional Stroop test evaluates the influence of the emotional valence of stimuli on cognitive inhibition processes. In subjects with psychiatric disorders, interference increases in this test when valence refers to their specific psychopathology. This study aims to develop a version of the emotional Stroop test adapted to paranoid schizophrenia and bipolar disorder.

Method: The emotional valence and the number of times patients used 200 words related to schizophrenia and bipolar disorder psychopathology were assessed by 25 clinicians; then a principal component analysis was performed with an ascending hierarchical classification.

Results: Words are distributed according to 2 factorial dimensions, emotionality and tonality, into 4 valence classifications: depressive, paranoid, manic, and neutral words. There were no differences in the lexical frequency of the words chosen to develop the test.

Conclusions: The statistical validation of the emotional valence of words allows for the development of an emotional Stroop test adapted to exploring emotional bias in paranoid schizophrenia and bipolar disorder.

Annexe II : Tests de Stroop Couleur et Emotionnel



Carte Couleur

CARTE B				
BLEU	JAUNE	VERT	ROUGE	BLEU
VERT	JAUNE	ROUGE	BLEU	JAUNE
VERT	ROUGE	VERT	JAUNE	BLEU
BLEU	ROUGE	JAUNE	VERT	BLEU
VERT	ROUGE	JAUNE	JAUNE	VERT
ROUGE	BLEU	BLEU	JAUNE	VERT
ROUGE	JAUNE	BLEU	ROUGE	VERT
BLEU	VERT	ROUGE	JAUNE	JAUNE
BLEU	ROUGE	VERT	JAUNE	ROUGE
VERT	BLEU	ROUGE	VERT	BLEU

Carte Incongruente

CARTE C				
CHAISE	CHAUSSURE	CAR	TARTINE	CAR
CHAUSSURE	CAR	CHAUSSURE	CHAUSSURE	TARTINE
CAR	CAR	CHAISE	TARTINE	CHAISE
CHAISE	TARTINE	CAR	CHAUSSURE	CHAISE
CAR	CHAUSSURE	CHAISE	TARTINE	CAR
TARTINE	TARTINE	CHAUSSURE	CHAISE	CAR
CAR	TARTINE	CHAISE	CHAUSSURE	CHAISE
CHAISE	TARTINE	CHAUSSURE	CHAISE	CAR
CHAUSSURE	CHAISE	CHAUSSURE	TARTINE	TARTINE
CAR	CAR	CHAUSSURE	CHAUSSURE	TARTINE

Carte neutre

CARTE D				
MENSONGES	FOU	MENSONGES	ENVAHI	MENSONGES
MENSONGES	HOSTILE	HOSTILE	ENVAHI	FOU
HOSTILE	FOU	MENSONGES	HOSTILE	MENSONGES
FOU	MENSONGES	ENVAHI	FOU	ENVAHI
HOSTILE	ENVAHI	HOSTILE	FOU	ENVAHI
HOSTILE	FOU	MENSONGES	HOSTILE	ENVAHI
MENSONGES	ENVAHI	FOU	MENSONGES	HOSTILE
MENSONGES	ENVAHI	ENVAHI	HOSTILE	FOU
HOSTILE	HOSTILE	FOU	MENSONGES	MENSONGES
FOU	ENVAHI	FOU	ENVAHI	FOU

Carte paranoïde

CARTE E				
TRISTE	BAS	ABANDONNE	DEPRIME	TRISTE
BAS	TRISTE	ABANDONNE	BAS	DEPRIME
TRISTE	DEPRIME	TRISTE	ABANDONNE	BAS
ABANDONNE	TRISTE	BAS	ABANDONNE	BAS
DEPRIME	DEPRIME	ABANDONNE	DEPRIME	TRISTE
DEPRIME	ABANDONNE	TRISTE	BAS	TRISTE
DEPRIME	TRISTE	TRISTE	DEPRIME	ABANDONNE
DEPRIME	BAS	TRISTE	ABANDONNE	DEPRIME
BAS	ABANDONNE	ABANDONNE	TRISTE	BAS
DEPRIME	ABANDONNE	ABANDONNE	BAS	BAS

Carte dépressive

CARTE F				
JOYEUX	JOYEUX	AGITATION	GAI	AGITATION
JOYEUX	AGITATION	GAI	GAI	JOYEUX
JOYEUX	CONTENT	GAI	AGITATION	CONTENT
AGITATION	AGITATION	GAI	AGITATION	AGITATION
CONTENT	GAI	CONTENT	JOYEUX	JOYEUX
CONTENT	CONTENT	GAI	CONTENT	AGITATION
CONTENT	GAI	CONTENT	JOYEUX	JOYEUX
CONTENT	CONTENT	GAI	AGITATION	CONTENT
AGITATION	GAI	GAI	JOYEUX	CONTENT
AGITATION	GAI	JOYEUX	AGITATION	JOYEUX

Carte maniaque

Annexe III

Differential responses to emotional interference in paranoid schizophrenia and bipolar mania

Nathalie Besnier, MD, Arthur Kaladjian, MD, Pascale Mazzola-Pomietto, PhD, Marc Adida, MD, Eric Fakra, MD, Régine Jeanningros, PhD, Jean-Michel Azorin, MD

Pôle Universitaire de Psychiatrie Adultes, CHU Sainte Marguerite ; 270, avenue de Sainte Marguerite, 13009 Marseille, France.

Short title: Emotional interference in schizophrenia and mania

Address for correspondence and reprint requests:

Dr Nathalie Besnier

Pôle de Psychiatrie Adultes - Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille - Hôpital Sainte Marguerite - 270 bd de Sainte Marguerite - 13009 MARSEILLE - FRANCE

Tel. +33 (0)4 91 74 40 82 – Fax. +33 (0)4 91 74 55 78 –

Mail : besnier_nathalie@yahoo.fr

Key-Words: *Bipolar disorder; Schizophrenia; Emotion; Neuropsychology; Psychopathology; Interference; Emotional Stroop Task*

Abstract

Background: Studies on emotional biases towards threat-related stimuli in schizophrenia and bipolar disorder have provided, so far, inconsistent results. The aim of the present study was to investigate emotional interference in acute schizophrenic and manic patients and its clinical correlates by using a card version of the Emotional Stroop Task (EST) designed with neutral, paranoid, depressive and manic words.

Sampling and Methods: Thirty paranoid schizophrenia patients, 30 manic patients and 60 healthy controls were compared on the EST. Response times (RT) were collected for each card. Interference indices were calculated by subtracting the RT for the neutral card from the RT for the depressive, paranoid and manic cards.

Results: Schizophrenic and manic patient groups showed increased interference effect when the emotional valence was relating to the disorder-specific psychopathology. In addition, the paranoid interference index correlated with positive symptoms in schizophrenic patients. By contrast, no correlation was evidenced between interference indices and mood symptoms in the manic group.

Conclusions: Among schizophrenic patients, paranoid interference might be a state-related emotional abnormality associated with persecutory delusions. In mania, we suggest that emotional biases towards depressive as well as manic information might be trait features of the emotional hyperreactivity involved in the vulnerability to bipolar disorder.

1. Introduction

Over the past decades, extensive research using the Emotional Stroop Task (EST) has led to the identification of attentional biases towards threat-related stimuli, as a major cognitive mechanism involved in the emergence and maintenance of emotional disorders. In the EST, participants are required to name, as fast as possible, the printed colour of both neutral and emotional words; emotional interference occurs when it takes longer to colour-name emotional stimuli as compared with neutral stimuli, i.e. attention being automatically drawn to the meaning when the words are emotionally relevant to the person [1].

Studies using the EST in patients suffering from anxiety disorders have consistently demonstrated increased emotional interference for the words that were related to their specific psychopathology [1-3]. In depression, it has been reported that patients showed slower colour-naming for the negative emotional words than for the neutral ones [4-13]. It is interesting to mention that McNeely et al [14] failed to report such an emotional bias in their depressed sample; nevertheless, they reported valence-related electrophysiological abnormalities suggesting that their sample size was too small to evidence differences in behavioural performances.

Surprisingly, few studies explored emotional biases in bipolar disorder, although emotional and cognitive abnormalities have been widely reported in the disease [15, 16].

In a subclinical sample of students with high hypomanic trait, Bentall and Thompson [17] showed an attentional bias towards depressive words that was not mediated by depressive symptomatology; the authors suggested that this interference caused by depressive words reflected a manic defence mechanism against depression. In a later study using the same word material [18], it was evidenced that both manic and depressed bipolar patients were faster at colour-naming depressive and manic words than neutral words, but only depressive words caused significant emotional interference. Interestingly, attentional biases towards manic-irritable words were later demonstrated in bipolar patients' offspring; this speaks in favour of further exploration of emotional interference towards mania-related word material in the bipolar spectrum [19]. By contrast, Kerr et al [20] were not able to demonstrate emotional interference in either acute or euthymic bipolar patients. However, the authors described general slowness in each psychiatric group, which might be considered as a limitation in the interpretation of the between-groups differences on the emotional cards; this underlines the need to control the neutral response time [21].

Emotional abnormalities have also been demonstrated in paranoid schizophrenia [22] sharing clinical and neuropsychological features with bipolar disorder [23-25]. In an early EST study, Bentall and Kaney [26] demonstrated an increased attentional bias towards « paranoid » words in a small sample of psychotic patients suffering from persecutory delusions. They further reported that there was a correlation between the magnitude of increase and the intensity of the delusional ideations. Using the same EST, Fear et al [27] confirmed these findings on a larger sample of deluded patients. In another EST study, it was found that it took longer to patients with paranoid delusions to colour-name both negative and positive emotional words than control subjects [28], which seems to demonstrate that emotionally-valenced stimuli have an impact on the cognitive processes involved in psychosis; however, it should be noted that in this study, the EST employed was not designed with paranoid words. This is why, the authors were not able to assess whether the evidenced emotional interference was specific to disease-related emotional words. They demonstrated this in a later study in which they designed a test containing threatening stimuli [29]. Finally, a recent study compared performances of a schizophrenic group with those of healthy subjects during an EST designed with neutral, negative and positive words [30]. Despite the overall slowness of patients, no between-group differences in emotional interference were observed. Both groups were slower at colour naming positive and negative words as compared with neutral words. However, it should be mentioned that the stimuli were incorporated in a computerized rather than in a card version of the test, which might at least partly explain the lack of between-group differences in emotional interference. Indeed, studies comparing these two types of EST versions reported that the card version showed a greater sensitivity to the presence of psychopathology [31-33].

In summary, data on emotional interference in either schizophrenic or bipolar disorders remain sparse and there is a lack of consensus as to whether these disorders are associated with an increase in emotional interference. Moreover, the clinical correlates of this increase need to be clarified. Only one study performed in schizophrenia, showed that the interference from paranoid words correlated with positive symptoms. In bipolar disorder no clinical correlates have been reported so far. Nevertheless, the fact that attentional biases in unaffected first-degree relatives of bipolar patients have recently been discovered [19] suggests that emotional interference might be a trait-related factor in bipolar disorder (i.e., independent of current symptomatology).

Finally, it is surprising that no study has, to date, directly compared the performances of schizophrenic and bipolar patients at the EST.

The present study primarily aimed to compare emotional interference between patients suffering from acute paranoid schizophrenia and from bipolar mania, two pathological states characterized by severely impaired inhibitory and emotional processes [34 – 36]. Patients were also compared with healthy subjects, chosen to serve as controls.

On the basis of previous EST findings, we predicted that each group of patients would show globally poorer performances than those of the controls. We also expected schizophrenic and manic patients to show increased interference effect when their emotional valence was related to the disorder-specific psychopathology.

Our secondary objective was to examine the clinical correlates of Emotional Stroop interference in each clinical group. We predicted that emotional interference would be correlated to psychotic symptoms in schizophrenia whereas no association would be found with mood symptoms in mania.

2. Methods

2.1 Participants

Thirty patients with acute paranoid schizophrenia, 30 patients with bipolar mania and 60 healthy subjects were included in this study.

Patients were recruited from current registers of individuals who had been admitted as in-patients in the Department of Psychiatry of Sainte Marguerite Hospital in Marseille, France. All met DSM-IV criteria for paranoid schizophrenia, acute episode, or bipolar disorder, manic episode [37], as confirmed by the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID), Clinical Version [38]. A complete medical examination including medical history, physical examination and laboratory tests (haematological and biochemical analyses, urine toxicology screen) was performed. Patients were excluded if they met criteria for current substance abuse/dependence, comorbidity with depressive or anxiety disorders or chronic medical illness. Patients with schizoaffective disorder were excluded, as were manic patients with psychotic symptoms. All the bipolar patients enrolled in this study had to be treated with an antipsychotic as antimanic and/or mood-stabilizer, in order to homogenize the potential effect of psychotropic drugs on emotional interference. Thus, no bipolar patient was receiving lithium or anticonvulsant. Only benzodiazepines could be used for their anxiolytic or hypnotic properties.

Sixty healthy subjects served as controls. They were excluded if they met criteria for any current or past psychiatric condition as assessed through the SCID, Non-Patient Version [39]. Further, none of them had a first-degree family history of Axis I disorders.

All diagnoses were made by one of the clinicians (EF) who was trained to use the SCID in accordance with the SCID Users' Guide [40].

All participants were aged 18 to 65, and were native French-speakers.

Level of intelligence was assessed according to the number of years spent in education and the French National Adult Reading Test (fNART), a validated measure of premorbid IQ in native French-speakers [41].

Clinical assessment scales for patient groups included the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia (PANSS) [42], which was scored according to the five-factor model of van der Gaag et al [43], the Young Mania Rating Scale (YMRS) [44] and the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), 17-item version [45]. Moreover, as state anxiety may influence colour-naming latencies at the Emotional Stroop Task [46], its level was estimated by adding the scores at the “psychic-anxiety” and “somatic anxiety” items of the HDRS [47].

The global severity of disease was estimated in both clinical groups with the Clinical Global Impressions scale [48] and by calculating the number of hospitalisations per year of disease. Rating scales were fulfilled by trained physicians (NB, AK, MA).

This research study was approved by the local ethics committee. All participants provided written informed consent before participation.

2.2 Emotional Stroop Task

2.3.1 Stimuli

The emotional word stimuli were semantically related to each disease’s psychopathology and were matched with respect to length and lexical frequency across the different emotional categories [49]. They were selected beforehand, by using a statistical procedure in a pilot study, in order to belong to four emotional categories: neutral, paranoid, depressive and manic [50].

Four words were selected in each emotional category: *car* [bus], *chaise* [chair], *tartine* [toast], *chaussure* [shoe] for the neutral; *fou* [mad], *envahi* [invaded], *hostile* [hostile], *mensonges* [lies] for the paranoid; *bas* [down], *triste* [sad], *déprimé* [depressed], *abandonné* [abandoned] for the depressive; *gai* [merry], *joyeux* [happy], *content* [cheerful], *agitation* [agitation] for the manic. It may be noticed that they contained 3, 6, 7 or 9 letters to control the word length effect. There were no between-category difference for the mean word frequency according to the French database Lexique

2 [51] (Kruskall-Wallis test: $\chi^2=0.574$, $p=0.902$) and to Baudot's frequency dictionary [52] ($\chi^2=1.449$, $p=0.694$).

2.3.2 Test design

The word material was incorporated into a card version, which proved to show a higher sensitivity than computerized versions [31-33].

Five A4 cards containing each 50 stimuli were prepared: a training card with non-word material (i.e. series of Xs) and 4 experimental cards: a neutral, a paranoid, a depressive and a manic. In each experimental card words were both randomly repeated and randomly assigned to be printed in one of 4 ink colours – red, green, blue, or yellow.

2.3.3 Procedure

Participants were instructed to name the colours of the stimuli of each of the 5 Stroop cards as quickly and accurately as possible. Colour naming and reading abilities were previously checked by using a practice card.

The non-word card was presented first; participants were then shown the 4 experimental cards in a counterbalanced order.

For each card, we recorded with a stopwatch the time taken to colour name the stimuli (response time, RT) as well as the number of errors.

Based on prior findings describing a general slowness in response times in patient samples [11, 18, 20, 26-28, 30], we decided that we would not only record the RT but also calculate interference indices. The interference indices allow a more specific assessment of the effect of emotional valence on inhibitory processes by minimizing the effect of the general slowness. They were calculated following a widely employed procedure which consists in subtracting from the RT needed to colour name each of the experimental cards (paranoid, depressive or manic) the RT needed to colour name the neutral card. Thus, the neutral card served as baseline condition. Although statistical analyses were performed on the sole interference indices as expressed per card, we also expressed them per

item to allow a comparison with previous studies using single-trial designs. RT were also expressed per item.

2.3 Statistical analysis

Between-group comparison of continuous demographic variables meeting assumption of normality as assessed by the Kolmogorov-Smirnov test were performed by using one-way analyses of variance (ANOVA) followed by Tukey's HSD *post-hoc* tests in case of significant difference. The clinical variables in the two patient groups were examined by using Student's *t*-tests for those meeting assumption of normality and by Mann-Whitney tests for those not meeting this assumption (i.e. the CGI score and the number of hospitalisations per year of disease). Between-group comparisons of categorical demographic and clinical variables were assessed using Chi-square (χ^2) tests for independence.

Between-group differences in RT and interference indices were analyzed by using repeated-measures analyses of covariance (ANCOVA) with group as the between-subjects factor and emotional condition as the within-subjects factor. Given the general slowness in the patient groups, log-transformed values were analysed rather than the original raw data [53]. In case of significant main effects and/or interactions, *post-hoc* analyses were performed: we used Tukey's HSD to assess differences between two groups; we employed pairwise *t*-tests to assess within-groups differences. Bonferroni corrections were applied to control for multiple testing.

Between-group differences in the average number of errors were assessed by using a non-parametric Kruskal-Wallis test. The presence of negative relationships between the number of errors and RT that would indicate that patients used a speed-accuracy trade-off was assessed by calculating Spearman's coefficients.

The effect of antipsychotics and benzodiazepines on RT and interference indices in the two patient groups was measured by conducting a multivariate analysis of variance (MANOVA) that included calculation of Wilks' *lambda* coefficient.

Finally, the magnitude of the relationships between interference indices and the scores to the specific scales was performed in each patient group with Bonferroni-corrected Pearson's correlations. According to our hypotheses, correlations between interference indices and the scores on the PANSS were assessed in the schizophrenic group only, while correlations between these indices and the scores on scales assessing mood symptoms (HDRS and YMRS) were performed in the manic group only.

All analyses were performed with the Statistical Package for Social Sciences (*SPSS for Windows*), version 10.1 [54].

3. Results

3.1 Demographic and clinical characteristics of the sample

Results of statistical analyses on demographical and clinical assessments are presented in table 1.

For the demographic characteristics, a significant between-group difference was evidenced for the sole fNART score with schizophrenic patients showing a lower score than controls. This difference led us to consider the fNART score as a covariate of non interest in the analyses of task performances. With regard to the clinical variables, the schizophrenic patient group, relative to the manic group, had a higher PANSS total score as well as higher subscores on the negative, disorganisation and emotional distress PANSS factors. As expected, the schizophrenic patient group also had a lower score on the YMRS. By contrast, it presented a higher HDRS score.

3.2 Response times at the Emotional Stroop Task

The mean raw RT values expressed per card and per item at the EST are presented in table 2. Figure 1 shows mean response times of the different participant groups for the different EST cards.

Results showed that both schizophrenic and manic patients were slower than controls whatever the condition considered, so subsequent analyses were performed on RT log-transformed values.

A repeated-measure ANCOVA (group: schizophrenia, mania, control, by emotional condition: non-word, neutral, paranoid, depressive, manic, covarying for fNART) showed a significant main effect for group ($F(2,116)=20.034$, $p<0.001$) and emotional condition ($F(4,113)=2.746$, $p<0.05$) as well as a significant interaction between these two factors ($F(8,228)=10.999$, $p<0.001$).

Whatever the emotional condition considered, the control group was faster than either the schizophrenic or the manic patients group (all $p<0.001$).

Each group was faster on the non-word condition than on any of the experimental conditions (emotional or neutral; all $p<0.001$). Moreover, the response times of the schizophrenic group in the

paranoid condition were higher than on either the neutral or the manic one (all $p < 0.005$). The manic group had increased response times in the depressive condition relative to either the neutral or the paranoid condition (all $p < 0.001$). In addition this patient group also evidenced increased response times in the manic condition of the EST as compared with either the neutral or the paranoid one (all $p < 0.005$).

No significant difference between response times on the neutral, paranoid, depressive and manic cards was observed in the control group.

3.3 Interference indices at the Emotional Stroop Task

The mean raw interference indices expressed per card and per item at the EST are presented in table 2. Repeated-measures ANCOVA (group: schizophrenia, mania, control, by emotional condition: paranoid, depressive, manic, covarying for fNART) were performed on log-transformed values. Results showed a significant main effect for group ($F(2,116)=7.332$, $p < 0.005$) and a significant interaction group by emotional condition ($F(4,232)=5.087$, $p < 0.005$) (figure 2).

Schizophrenic patients had higher paranoid interference index than controls ($p < 0.005$) whereas manic patients showed greater depressive and manic interference indices than either controls or schizophrenic patients (all $p < 0.010$).

In the schizophrenic group, the interference was greater for the paranoid condition than either the depressive or the manic condition (all $p < 0.01$). On the contrary, the manic patients showed the lowest interference index on the paranoid condition (all $p < 0.01$). No significant difference between paranoid, depressive and manic interference indices was observed in the control group.

3.4 Number of errors

There was no negative relationship between the number of errors and the response times to the EST.

None of the groups made mistake at the non-word card.

Because the average numbers of errors were small, they were summed across experimental conditions. Results showed a significant between-groups difference ($\chi^2(2)=20.065$, $p<0.001$) with the control group making fewer errors than each of the patient groups.

3.5 Effect of medication

There was no significant effect of benzodiazepines on either response times ($F(5,49)=1.784$, $p=0.134$) or interference indices ($F(3,51)=1.188$, $p=0.324$). In addition the dosage of antipsychotics did not influence either response times ($F(5,49)=1.306$, $p=0.277$) or interference indices ($F(3,51)=1.645$, $p=0.191$).

3.6 Correlations

Pearson's ρ coefficients and p values are presented in table 3. In the schizophrenic group, the paranoid interference index was positively correlated to the positive subscore of the PANSS ($\rho=0.632$, $p=0.021$). Moreover, each of the emotional interference index was positively correlated to the emotional distress subscore (all $\rho>0.603$, all $p<0.03$). No correlation was evidenced between interference indices and the YMRS and HDRS scores in the manic group.

4. Discussion

This is the first study to compare emotional interference in paranoid schizophrenia and bipolar mania during the implementation of an EST designed with neutral, paranoid, depressive and manic words.

Our main finding was a significant increased interference effect in each patient group when the emotional valence was relating to the disorder-specific psychopathology. Between-groups comparisons confirmed this finding by showing the greatest paranoid interference index in the schizophrenic group and the greatest depressive and manic interference indices in the manic group. These findings might be related to the emotional Stroop effect [1].

Algom et al [55] have argued that this phenomenon was not a Stroop effect but a threat-related generic slowdown, on the basis, among others, of a series of experimental data. However, this view has been challenged: Dalgleish et al [56] suggested that the control condition in the studies of Algom et al [55] was not designed to demonstrate that the effects obtained were unequivocally threat-related and not arising from other factors such as the emotional self-relevance of the stimuli.

Another potential explanation for the emotional Stroop interference effect observed in schizophrenic and manic patients could be an impaired response to the conflict condition between semantic information and colour-naming, as shown in the classic Stroop task; this was further supported by the existence of common neural substrates [57].

Such an emotional Stroop effect was not found in controls. As Algom et al suggested [55], the Emotional Stroop effect could be specific to patient populations, explaining the preserved performances at the EST observed in healthy subjects and some subclinical samples.

The present finding of an emotional bias towards paranoid words in the schizophrenic group is consistent with those of prior studies which reported a specific enhancement of interference towards words related to paranoid ideations in schizophrenic and non-schizophrenic deluded patients [26-27]. However, the diagnosis of the patients recruited in these studies requires further discussion. Our purpose was to compare emotional biases in schizophrenic and bipolar disorders, whereas the 2 above mentioned studies 'one was to elucidate the involvement of attentional biases towards delusion-relevant material in the maintenance of delusional beliefs; indeed, the first study chose to assess emotional interference in an heterogeneous sample of schizophrenic and non-

schizophrenic deluded patients [26] and the other study enrolled non-schizophrenic deluded patients only [27]. One might suggest that emotional biases towards paranoid stimuli would rather be state than trait-related abnormalities. Concurring with this hypothesis, we found a correlation between paranoid interference indices and the positive symptoms as measured by the score on the PANSS positive subscale, in addition Bentall and Kaney [26] reported a correlation between paranoid indices and the score on the Magic Ideation Scale. By contrast, an attentional bias for paranoia-relevant pictures was demonstrated in both deluded and non-deluded schizophrenic patients during the inhibition of return suggesting that hypervigilance towards threatening stimuli is not a state-related factor [58]. However, recent data from our laboratory did not demonstrate any emotional bias in unaffected first-degree relatives of schizophrenic patients, which is consistent with the state-factor hypothesis [59].

It is noteworthy to mention that schizophrenic patients in the present study did not show increased depressive and manic interference indices as compared with controls, while biases towards negative [28, 60] and positive [28] stimuli have been reported in psychotic subjects. As depression might partly link positive psychotic symptoms and interference towards depression-related words [60], the absence of clinically significant depression in our schizophrenic sample could explain this result. Indeed, in the present study, the schizophrenic group did not fulfill the DSM-IV criteria for a major depressive episode. Furthermore, despite they were higher than in the manic group, HDRS scores were below the usual cut-off value for depression [61]. Another factor that may contribute to the absence of emotional bias towards manic and depressive words comes from the nature of the negative and positive stimuli used. We chose threatening stimuli specifically related to persecutory delusions, mania and depression by requiring the clinical experience of 25 trained psychiatrists [50] whereas others used non disease-specific negatively and positively-valenced stimuli. Thus, it is likely that prior studies only investigated the impact of emotional processing on inhibition in psychotic patients [28, 60]. To support this notion, Demily et al [30] described an emotional bias towards negative and positive word stimuli in schizophrenic patients, but also reported a similar finding in healthy controls. It appears unlikely that, as suggested by the latter authors, a preserved emotional processing in schizophrenia might explain this result, given the large amount of data that evidenced pathological interaction of emotional and cognitive processes [35, 62-64]. Consistently, we found that all interference indices in the schizophrenic group were correlated with the emotional distress factor of the PANSS.

In summary, we identified in schizophrenic patients a specific emotional bias towards threatening word stimuli related to paranoid and whose magnitude was correlated to the positive symptoms. This state-related abnormality could be involved in the maintenance of persecutory delusions.

Consistent with our hypothesis, we found out a depressive bias in manic patients; such a bias was previously reported and related to the psychopathological hypothesis stating that manic symptomatology reflects a sustained defence against depression [17-18]. Conversely, a clear interference effect of manic-related items on colour-naming had not been previously reported. Lyon et al [18] showed that manic patients were slower at colour-naming manic words than neutral words, and that the manic interference was greater than in control subjects; nevertheless, their results failed to reach significance, possibly because of a small sample size. An emotional bias towards mania-related word material was not evidenced in the study by Bentall and Thompson either [17]; however, they assessed EST performances in a subclinical sample of participants who had not received a formal DSM-IV diagnosis of bipolar I disorder; despite a psychological continuity into the so-called bipolar spectrum, bipolar and hypomanic subjects may differ with respect to the cognitive impairment that has been consistently demonstrated in bipolar disorder, which, in turn, may influence EST performances [15]. Kerr et al [20] could not report any significant group by emotional condition interaction. However, they reported an increased response time for the neutral card but did not take into account this increase in their between-group comparisons as it can be done by assessing the interference index.

It should be noted that the EST we used had a different design from what had been employed in prior studies. The procedure employed to select word stimuli (word classification performed by participants from the general population) differed from the method we chose to design our EST (word classification based on the specific emotional concerns observed in paranoid schizophrenia and bipolar disorder) [50]; an EST constructed with the former procedure is likely to be less sensitive when applied to clinical populations suffering from psychotic or mood disorders. Furthermore, prior works did not take words 'length into account, when controlling such parameters is essential to assess the emotional interference effect [1, 49]. Finally, although prior studies controlled the word frequency feature, none of them took into account the familiarity (i.e. the word occurrence in the patients' proper lexical knowledge) which may impact Stroop response times regardless of the specific emotional interference.

Thus, a major result of the present research is the demonstration of an emotional bias towards both depressive and manic word stimuli in manic patients.

In addition, interference indices did not correlate with scores on neither the depressive nor the manic symptom scales. This finding is in line with other studies [17-18]. It suggests that emotional biases in acute phases of bipolar disorder are not related to the intensity of the symptomatology but

actually reflect a trait abnormality. With a report of similar performances in manic, depressed and euthymic bipolar patients, Kerr et al [20] provided evidence for this hypothesis. In a functional magnetic resonance study of the EST, it was shown that euthymic bipolar patients, compared to healthy controls, had reduced ventral prefrontal cortex activation, despite normal behavioural performances [65]. Finally, emotional biases towards manic [19] and depressive [59] Stroop stimuli were also reported in unaffected first-degree relatives of bipolar patients, suggesting that interference towards disease-related stimuli might be an endophenotype for bipolar disorder. Hence, these emotional biases could be part of the emotional hyperreactivity involved in the vulnerability to bipolar disorder [66].

Although not critical for the assessment of emotional interference, the analysis of RT might enlighten the emotional Stroop phenomenon and allow interesting methodological comments. As in several prior studies [1, 11, 17, 26, 28, 30], the non-word card was performed the fastest in each group whereas colour-naming neutral and emotional cards resulted in longer response times. This suggests that to process the stimuli in the experimental condition subjects needed to inhibit the interfering semantic information [55].

It is noteworthy that, presenting the non-word card first might have influenced the within-subjects differences; however, according to the practice effect [67], response times on cards that have been presented first are usually longer. Thus, our finding of shorter latencies in the non-word compared to the word condition supports the interference effect of semantic-related stimuli on colour naming in our sample.

Analyses of response times showed that schizophrenic and manic patients were slower at colour naming both non-verbal and semantic-related stimuli than control subjects. This non-specific slowdown is consistent with most previous studies [11, 18, 20, 26-28, 30, 68]. It is likely to reflect the impaired speed of processing that has been widely reported in both schizophrenic and bipolar disorders [69]. In addition, the fact that patients evidenced the lowest accuracy is another demonstration of the cognitive deficits associated with these clinical populations.

The difference between groups in the non-word and neutral measures also calls for special comment inasmuch it must be considered a limiting factor for between-group comparisons of colour-naming latencies as regards the emotional cards. To circumvent this obstacle, we first standardized RT and interference indices with logarithmic transformations and used these log-transformed values for subsequent ANCOVA, which showed significant interactions between group and emotional condition.

We further focused our discussion on paranoid, depressive and manic interference indices for the interpretation of emotional interference. Given that their calculation requires the controlled speed of processing associated with neutral stimuli [21, 27], these indices may be expected to induce a comparable measure of interference from the emotional words.

Some other limitations to this study must be acknowledged.

First, the fNART score differed between schizophrenic patients and control subjects, a finding that has been reported in previous research [70-73]. Such a between-group difference might represent a major confounding factor since performance on the fNART has been shown to correlate with general intelligence [74]. However, recent findings provided contradictory results. Birkett et al [72] compared the performances of schizophrenic patients, unaffected first-degree relatives and healthy controls while performing several neuropsychological tasks and showed that most of the between-group differences were significant with or without NART in the model. Furthermore, Van der Meer et al [73] did not demonstrate any effect of premorbid IQ on emotional regulation and emotional experience in schizophrenic patients. Despite these findings, the between-group difference in fNART score raises a methodological issue underlining the need to control its potential effect on neuropsychological performance. Therefore, we factored the fNART score in the comparisons: when fNART was included as a covariate, results showed significant between-group differences on measures of interference.

In addition, we used an EST card version, which implies a manual recording of performances. Nevertheless, they were all collected by the same investigator (NB) to reduce inter-rater variability. In addition, in this type of versions, data on errors must be interpreted cautiously, since an effortful attempt to perform with a maximal accuracy could increase response times. However, no correlations between response times and the number of errors were observed. Thus, it is unlikely that a speed-accuracy trade-off strategy was used. Finally, one should keep in mind that card versions are more sensitive to the presence of psychopathology than computerized versions because the former requires both between-items and within-items interference whereas the latter involves only the within-items interference [31-33].

In our study, the non-word card was always presented first. This might have influenced the processing speed on the subsequent cards; however, neither the between-group nor the within-group differences observed must have been affected by this procedure, since each group was administered the non-word card first and the presentation of the experimental cards was counterbalanced.

One major limitation in EST studies is the influence of the lexical characteristics of the words that induce interference [49]. In our EST, the four emotional categories were comparable in terms of length and frequency. This was one of the chosen criteria for the word selection [50]. Unfortunately, these criteria did not include other lexical characteristics, namely concreteness and the word class. These characteristics were not matched across emotional categories. Thus, they should be reported as a limitation.

One can consider that some of the words used in our EST might have been relevant to each of the two patient groups, such as the word “*fou*” [mad]. Thus, requiring that patients appraise the valence and arousal of the words would have been useful to confirm the specificity of their emotional significance. However, it should be reminded that the words selected have been shown to have a high discriminating power between the two disorders.

Finally, drug medication is an important limitation to be taken into account in clinical studies. To circumvent this obstacle, we only included bipolar participants who received antipsychotics as antimanic and/or mood-stabilizing drugs to homogenize the medication type in both groups. Otherwise, we did not observe a significant effect of antipsychotics or benzodiazepines on response times or interference indices. Thus, it is unlikely that the between-group differences we observed in the current study stemmed from an effect of medication.

In summary, the present study showed that emotional interference differed between paranoid schizophrenia and bipolar mania. In these clinical groups, interference indices were higher when the emotional valence was relating to the disorder-specific psychopathology.

By using a longitudinal approach, future studies might enlighten the role of emotional biases in the development and/or the maintenance of delusions and thymic symptomatology. In addition, those performed in bipolar disorder should clarify the nature of the emotional interference by including depressed patients.

Acknowledgments

The authors report no competing interests.

References

1. Williams JMG, Mathews A, MacLeod C. The Emotional Stroop task and psychopathology. *Psychol Bull* 1996;120(1):3-24.
2. Britton JC, Gold AL, Deckersbach T et al. Functional MRI study of specific animal phobia using an event-related emotional counting stroop paradigm. *Depression and anxiety*. In press.
3. Lim SL, Kim JH. Cognitive processing of emotional information in depression, panic, and somatoform disorder. *J Abnorm Psychol* 2005;114(1):50-61.
4. Gotlib IH, McCann CD: Construct accessibility and depression: an examination of cognitive and affective factors. *J Pers Soc Psychol* 1984;47(2): 427-39.
5. Williams JMG, Nulty DD. Construct accessibility, depression and the emotional Stroop task: transient emotion or stable structure? *Pers Individ Dif* 1986;7(4): 485-491.
6. Gotlib IH, Cane DB. Construct accessibility and clinical depression: a longitudinal investigation. *J Abnorm Psychol* 1987;96(3):199-204.
7. Segal ZV, Vella DD. Self-schema in major depression: replication and extension of a priming methodology. *Cognit Ther Res* 1990;14(2):161-176.
8. Klieger DM, Corder MD. The Stroop task as measure of construct accessibility in depression. *Pers Individ Dif* 1990; 11(1): 19-27.
9. Segal ZV, Gemar M, Truchon C, Guirguis M, Horowitz LM. A priming methodology for studying self-representation in major depressive disorder. *J Abnorm Psychol* 1995;104(1):205-213.
10. Thomas J, Raoux N, Everett J, Dantchev N, Wildlöcher D. Deficit in selective attention and its evolution in depression. *Encephale* 1997;23(2):108-12.
11. Dudley R, O'Brien J, Barnett N, McGuckin L, Britton P. Distinguishing depression from dementia in later life : a pilot study employing the Emotional Stroop Task. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17(1):48-53.
12. Markela-Lerenc J, Kaiser S, Fiedler P, Weisbrod M, Mundt C. Stroop performance in depressive patients: a preliminary report. *J Affect Disord* 2006;94(1-3):261-7.
13. Compton RJ, Lin M, Vargas G et al. Error detection and posterror behavior in depressed undergraduates. *Emotion* 2008 Feb;8(1):58-67.
14. Mc Neely HE, Lau MA, Christensen BK et al. Neurophysiological evidence of cognitive inhibition anomalies in persons with major depressive disorder. *Clin Neurophysiol* 2008;119(7):1578-89.

15. Robinson LJ, Thompson J, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006;93(1-3):105-15.
16. Green MJ, Cahill CM, Malhi GS. The cognitive and neurophysiological basis of emotion dysregulation in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007;103(1-3):29-42.
17. Bentall RP, Thompson M. Emotional Stroop performance and the manic defence. *Br J Clin Psychol* 1990;29(2):235-237.
18. Lyon HM, Startup M, Bentall RP. Social cognition and the manic defense: attributions, selective attention, and self-schema in bipolar affective disorder. *J Abnorm Psychol* 1999;108(2):273-282.
19. Gotlib IH, Traill SK, Montoya RL, Joormann J, Chang K. Attention and memory biases in the offspring of parents with bipolar disorder: indications from a pilot study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005;46(1) :84–93.
20. Kerr N, Scott J, Phillips ML. Pattern of attentional deficits and emotional bias in bipolar and major depressive disorder. *Br J Clin Psychol* 2005;44(3):343-356.
21. Williams JMG, Broadbent K. Distraction by emotional stimuli: Use of a Stroop task with suicide attempters. *Br J Clin Psychol* 1986;25(2):101-110.
22. Cohen AS, Minor KS. Emotional Experience in Patients With Schizophrenia Revisited: Meta-analysis of Laboratory Studies. *Schizophr Bull*; In press.
23. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2003;54(5): 515-28.
24. Czobor P, Jaeger J, Berns SM, Gonzalez C, Loftus S. Neuropsychological symptom dimensions in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord* 2007: 9: 71–92.
25. Krabbendam L, Arts B, van Os J et al. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr Res* 2005 Dec 15;80(2-3):137-49.
26. Bentall RP, Kaney S. Content specific information processing and persecutory delusions: an investigation using the emotional Stroop test. *Br J Med Psychol* 1989;62(4):355-364.
27. Fear C, Sharp H, Healy D. Cognitive processes in delusional disorders. *Br J Psychiatry* 1996;168(1):61-67.
28. Kinderman P. Attentional bias, persecutory delusions and the self-concept. *Br J Med Psychology* 1994;67(1):53-66.
29. Kinderman P, Prince S, Waller G et coll. Self-discrepancies, attentional bias and persecutory delusions. *Br J Clin Psychol* 2003;42(1):1-12.

30. Demily C, Attala N, Fouldrin G, Czernecki V, Ménard JF, Lamy S, Dubois B, Thibaut F. The Emotional Stroop task: A comparison between schizophrenic subjects and controls. *Eur Psychiatry*; In press.
31. Boucart M, Mobarek N, Cuervo C, Danion JM. What is the nature of increased Stroop interference in schizophrenia? *Acta Psychologica*, 1999 ; 101 : 3-25.
32. Holle C, Neely JH, Heimberg RG. The effects of blocked versus random presentation and semantic relatedness of stimulus words on response to a modified Stroop task among social phobics. *Cognitive Therapy and Research* 1997;21(6):681-697.
33. McNally RJ, Amir N, Lipke HJ. Subliminal processing of threat cues in posttraumatic stress disorder? *J Anxiety Disord* 1996;10(2):115-128.
34. McGrath J, Scheldt S, Welham J, Clair A. Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophr Res* 1997;26(2-3): 127-37.
35. Edwards J, Pattison PE, Jackson HJ, Wales RJ. Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;48(2-3): 235-53.
36. Lembke A, Ketter TA. Impaired recognition of facial emotion in mania. *Am J Psychiatry* 2002 ;159(2): 302-4.
37. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV*. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 1994.
38. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders Clinical Version. (SCID-CV)*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1997.
39. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Non-Patient Version. (SCID-I/NP)* Washington, DC: American Psychiatric Press, 1997.
40. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *User's Guide for the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1997.
41. MacKinnon A, Ritchie K, Mulligan R. The measurement properties of a French language adaptation of the National Adult Reading Test. *Int J Methods Psychiatr Res* 1999;8(1):27-38.
42. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13(2): 261-76.
43. van der Gaag M, Hoffman T, Remijnsen M, Hijman R, de Haan L, van Meijel B et al. The five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale II: A ten-fold cross-validation of a revised model. *Schizophr Res* 2006;85:280-7.

44. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978 ;133: 429-35.
45. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23: 56-62.
46. French CC, Richards A, Scholfield EJ. Hypomania, anxiety and the emotional Stroop. *Br J Clin Psychol* 1996;35(4):617-626.
47. Pancheri P, Picardi A, Pasquini M, Gaetano P, Biondi M. Psychopathological dimensions of depression: a factor study of the 17-item Hamilton depression rating scale in unipolar depressed outpatients. *Journal of Affective Disorders* 2002;68(1): 41–47.
48. Rickels K, Howard K, Guy W. *Clinical Global Impressions. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*, rev. ed. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; DHEW Publication: 218-222;1976.
49. Larsen RJ, Mercer KA, Balota DA. Lexical characteristics of words used in emotional Stroop experiments. *Emotion* 2006; 6(1):62-72.
50. Besnier N, Kaladjian A, Mazzola-Pomietto P, Adida M, Fakra E, Jeanningros R, Azorin JM. Sélection du matériel pour l'élaboration d'un test de Stroop Emotionnel adapté aux troubles schizophréniques et bipolaires. *La Revue Canadienne de Psychiatrie* 2008;53(3) :177-188.
51. New B, Pallier C. A new french lexical database. *L'année psychologique* 2001;101:447-462.
52. Baudot J. *Fréquence d'utilisation des mots en français écrit contemporain*. Montréal (QC): Presses de l'Université de Montréal; 1992.
53. Bland JM, Altman DG. The use of transformations when comparing two means. *BMJ* 1996;312(7039):1153.
54. *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows*, rel. 10.1. Chicago: SPSS Inc.; 1999.
55. Algom D, Lev S, Chajut E. A rational look at the Emotional Stroop phenomenon: a generic slowdown, not a Stroop effect. *J Exp Psychol* 2004;133(3):323-38.
56. Dalgleish T. Putting some feeling into it – The conceptual and empirical relationships between the classic and the emotional Stroop tasks: Comment on Algom, Chajut and Lev (2004). *J Exp Psychol* 2005;134(4):585-591.
57. Compton RJ, Banich MT, Mohanty A, Milham M, Berrington J, Miller GA et al. Paying attention to emotion: An fMRI investigation of cognitive and emotional Stroop tasks. *Cognitive, affective and behavioural Neuroscience* 2003;3:81-96.
58. Moritz S, Laudan A. Attention bias for paranoia-relevant visual stimuli in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry* 2007;12(5):381-390.
59. Besnier N, Richard F, Zendjidjian X, Kaladjian A, Mazzola-Pomietto P, Adida M, Azorin JM. Stroop and emotional Stroop interference in unaffected relatives of patients with

- schizophrenic and bipolar disorders: distinct markers of vulnerability? *World J Biol Psychiatry* 2009;25:1-10.
60. Mohanty A, Heller W, Koven NS, Fisher JE, Herrington JD, Miller GA. Specificity of emotion-related effects on attentional processing in schizotypy. *Schizophr Res* 2008;103(1-3):129-37.
61. Kirli S, Caliskan M. A comparative study of sertraline versus imipramine in post-psychotic depressive disorder of schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;33(1-2):103-11.
62. Green MJ, Williams LM, Davidson D. Visual scanpaths to threat-related faces in deluded schizophrenia. *Psychiatry Research* 119;271-285.
63. Cohen AS, Nienow TM, Dinzeo TJ, Docherty NM. Attribution biases in schizophrenia: relationships to clinical and functional impairments. *Psychopathology* 2009;42(1):40-46.
64. Pauly K, Seiferth NY, Kellermann T, Backes V, Vloet TD, Shah NJ et al. Cerebral dysfunctions of emotion-cognition interactions in adolescent-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47(11):1299-1310.
65. Malhi GS, Lagopoulos J, Sachdev PS, Ivanovski B, Shnier R. An emotional Stroop functional MRI study of euthymic bipolar disorder. *Bipol Disord* 2005; 7 (Suppl.5):58-69.
66. M'bailara K, Desmotes-Mainard J, Swendsen J, Mathieu F, Leboyer M, Henry C. Emotional hyper-reactivity in normothymic bipolar patients. *Bipol Disord* 2009;11(1):63-69.
67. MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychological Bulletin* 1991;109(2): 163-203.
68. McCulloch Y, Clare L, Howard R, Peters E. Psychological processes underlying delusional thinking in late-onset psychosis: a preliminary investigation. *Int J Ger Psychiatry* 2006;21:768-77.
69. Green MF. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 Suppl 9:3-8.
70. Krabbendam L, O'Daly O, Morley LA et al. Using the Stroop Task to investigate the neural correlates of symptom change in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2009;194(4):373-4.
71. Gilvarry C, Takei N, Russell A. Premorbid IQ in patients with functional psychosis and their first-degree relatives. *Schizophr Res* 2000;41(3):417-29.

72. Birkett P, Sigmundsson T, Sharma T et al. Executive function and genetic predisposition to schizophrenia – the Maudsley Family Study. *Am J Med Gen B Neuropsychiatr Genet* 2008;147(3):285-93.
73. Van der Meer L, van't Wout M, Aleman A. Emotion regulation strategies in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2009;170(2-3):108-13.
74. McKinnon A, Mulligan R. The estimation of premorbid intelligence levels in French speakers. *L'Encéphale* 2005;31(1pt1):31-43.

Table 1: Demographic and clinical characteristics of the sample

	<i>SZ group</i> (N=30)	<i>Bip. M group</i> (N=30)	<i>Control group</i> (N=60)	<i>Statistics</i>	<i>Significance</i>
Gender M (%)	63.3	40	48.3	$\chi^2=3.400$	0.183
Age (years)	33.50 (7.69)	37.37 (10.89)	38.53 (11.44)	F=2.328	0.102
Education (years)	12.47 (2.22)	13.43 (2.93)	13.58 (2.73)	F=1.829	0.165
fNART	19.87 (5.73)	22.83 (4.50)	24.30 (3.14)	F=10.967	<0.001*
PANSS total	71.60 (14.98)	54.68 (9.14)	“	t=5.308	<0.001
PANSS NEG factor	23.15 (10.80)	7.44 (2.94)	“	t=5.095	<0.001
PANSS POS factor	16.08 (7.08)	14.75 (4.93)	“	t=0.572	0.573
PANSS DIS factor	25.85 (8.12)	20.06 (3.87)	“	t=2.359	0.031
PANSS EXC factor	15.00 (4.67)	17.63 (4.91)	“	t=-1.470	0.153
PANSS EMO factor	16.54 (5.97)	11.94 (5.36)	“	t=2.161	0.041
YMRS	4.87 (4.61)	20.10 (3.67)	“	t=-14.026	<0.001
HDRS	7.57 (4.50)	5.07 (3.35)	“	t=2.440	0.018
HDRS-anxiety	3.17 (2.48)	3.70 (2.68)	“	t=-0.800	0.427
Hosp. per year	0.37 (0.24)	0.33 (0.33)	“	z=-1.375	0.169
CGI	4.87 (0.94)	4.80 (0.80)	“	z=-0.048	0.962
BZD (%)	43.3	60	“	$\chi^2=1.669$	0.196
AP (CPZ eq)	397.33 (223.44)	454.05 (406.65)	“	t=-0.664	0.509

Table 1 presents group means and standard deviations for demographic and clinical characteristics. For continuous variables, data are expressed as mean \pm SD. Between-group comparisons on the demographic variables were performed by using a one-way analysis of variance (ANOVA) completed by Tukey's HSD *post-hoc* testing in case of significant difference. Comparisons of clinical variables related to the 2 patient groups were assessed by Student's *t*-tests except for the CGI and the number of hospitalisation per year of disease where Mann Whitney tests were used. Chi-square (χ^2) tests for independence were used in comparing categorical variables.

SZ : Schizophrenia; Bip. M : Bipolar Mania; M: Male;
 fNART: French National Adult Reading Test, french version
 Hosp. per years : number of hospitalisations per year of disease
 PANSS: Positive and Negative Syndrom Scale
 PANSS NEG factor: negative factor of the PANSS
 PANSS POS factor: positive factor of the PANSS
 PANSS DIS factor: disorganization factor of the PANSS
 PANSS EXC factor: excitement factor of the PANSS
 PANSS EMO factor: emotional distress factor of the PANSS
 YMRS: Young Mania Rating Scale
 HDRS: Hamilton Depression Rating Scale
 CGI: Clinical Global Impressions Scale
 BZD: Benzodiazepines
 AP : Antipsychotics
 CPZ eq: chlorpromazine equivalents
 *: significantly differentiating SZ vs controls

Table 2: Responses times and interference indices of schizophrenic, bipolar manic and control participants at the emotional Stroop Task

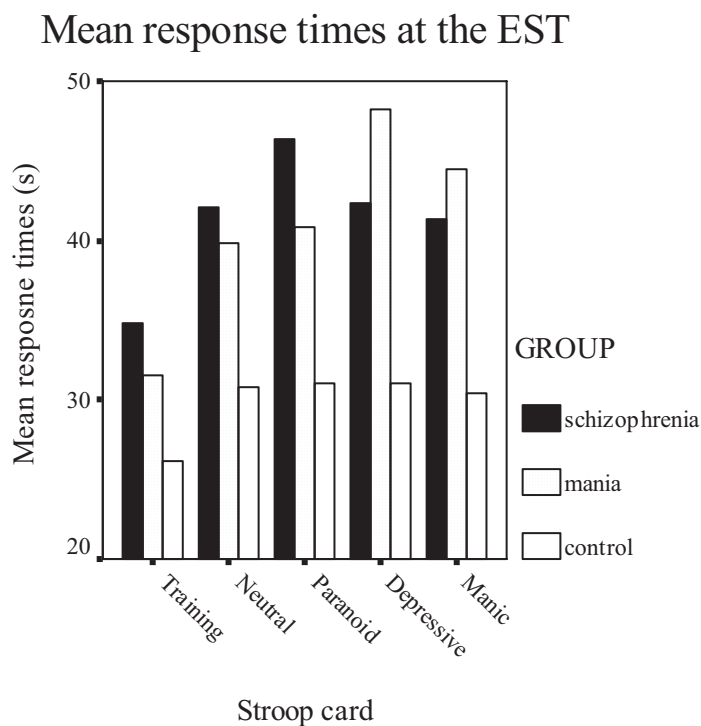
		<i>Group</i>							
		<i>Card</i>	<i>SZ group</i>		<i>Bip. M group</i>		<i>Control group</i>		
			<i>(N=30)</i>		<i>(N=30)</i>		<i>(N=60)</i>		
Performances per card (s)	Response Times	Training (Xs)	34.81	(11.04)	31.55	(8.18)	26.14	(3.62)	
		Neutral	42.10	(12.10)	39.86	(11.88)	30.74	(4.79)	
		Paranoid	46.37	(14.84)	40.87	(12.39)	31.04	(5.17)	
		Depressive	42.30	(12.30)	48.24	(18.81)	31.05	(4.74)	
		Manic	41.40	(12.25)	44.45	(14.04)	30.43	(4.53)	
	Interference Indices	Paranoid	4.27	(7.73)	1.01	(5.19)	0.29	(2.72)	
		Depressive	0.19	(6.43)	8.38	(10.89)	0.31	(3.00)	
		Manic	-0.70	(7.70)	4.59	(7.73)	-0.31	(2.81)	
		Performances per item (ms)	Training (Xs)	696.14	(220.78)	631.11	(163.59)	522.78	(72.38)
			Neutral	842.08	(242.12)	797.24	(237.53)	614.85	(95.64)
Paranoid	927.43		(296.73)	817.41	(247.81)	620.73	(103.50)		
Depressive	845.93		(246.09)	964.83	(376.26)	621.04	(94.75)		
Manic	828.01		(244.96)	889.07	(280.88)	608.62	(90.68)		
Interference Indices	Paranoid	85.34	(154.68)	20.17	(103.73)	5.88	(54.36)		
	Depressive	3.85	(128.60)	167.59	(217.77)	6.19	(60.02)		
	Manic	-14.07	(154.06)	91.83	(154.60)	-6.23	(56.21)		

Data represent means and standard deviations.

Given the general slowness in both patient groups, RT and interference analyses were performed on log-transformed values rather than raw RT data.

Interference indices have been calculated by subtracting response times for the neutral words from response times for the paranoid, depressive and manic-related words on the Emotional Stroop Task.

Figure 1: Mean response times for the training (Xs), neutral, paranoid, depressive and manic cards at the EST in schizophrenic, bipolar manic and control participants

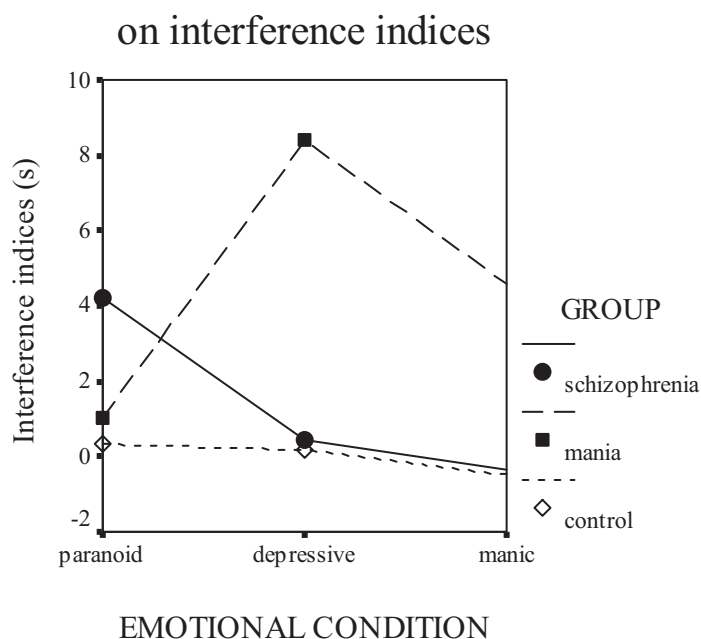


Schizophrenic and manic patients were slower than controls whatever the Emotional Stroop condition considered. Each group was faster on the non-word condition than on any of the experimental conditions (emotional or neutral; all $p < 0.001$). Moreover, the response times of the schizophrenic group in the paranoid condition were higher than on either the neutral or the manic one (all $p < 0.005$). The manic group had increased response times in the depressive condition relative to either the neutral or the paranoid condition (all $p < 0.001$). In addition this patient group also evidenced increased response times in the manic condition of the EST as compared with either the neutral or the paranoid one (all $p < 0.005$).

No significant difference between response times on the neutral, paranoid, depressive and manic cards was observed in the control group.

Figure 2: Repeated-measure analysis of covariance (ANCOVA) on interference indices showing a significant interaction between group and emotional condition

ANCOVA Group X Emotional condition



Repeated-measure ANCOVA (group: schizophrenia, mania, control by emotional condition: paranoid, depressive, manic, covarying for fNART) on interference indices showed a significant interaction Group X Valence: $F(4, 232)=15.087, p<0.005$.

Schizophrenic patients had higher paranoid interference index than controls ($p<0.005$) whereas manic patients showed greater depressive and manic interference indices than either controls or schizophrenic patients (all $p<0.010$).

In the schizophrenic group, the interference was greater for the paranoid condition than either the depressive or the manic one (all $p<0.01$). On the contrary, the manic patients showed the lowest interference on the paranoid condition (all $p<0.01$). No significant difference between paranoid, depressive and manic interference indices was observed in the control group.

Table 3: Pearson correlations' coefficients between interference indices and scores on clinical scales assessing the intensity of symptoms

	Interference indices		
	Paranoid	Depressive	Manic
SZ group (N=30)			
PANSS Total	0.161 (0.396)	0.008 (0.967)	0.075 (0.694)
PANSS NEG factor	0.110 (0.721)	0.026 (0.933)	-0.009 (0.977)
PANSS POS factor	0.632 (0.021)	0.403 (0.172)	0.180 (0.555)
PANSS DIS factor	0.455 (0.118)	0.350 (0.241)	0.109 (0.722)
PANSS EXC factor	0.516 (0.071)	0.549 (0.052)	0.08 2 (0.791)
PANSS EMO factor	0.721 (0.005)	0.769 (0.002)	0.603 (0.029)
Bip. M group (N=30)			
YMRS	-0,239 (0,203)	-0,186 (0,325)	-0,331 (0,074)
HDRS	-0,120 (0,526)	-0,015 (0,938)	-0,030 (0,877)

Data represent Pearson's coefficients and p values.

In the schizophrenic group, correlations were performed between interference indices and the PANSS scores. In the manic group, correlations were performed between interference indices and the YMRS and the HDRS scores.

Significant p values are indicated in bold characters.

SZ : Schizophrenia; Bip. M : Bipolar Mania
 Hosp. per years : number of hospitalisations per year of disease
 PANSS total: total score of the PANSS scale
 PANSS NEG factor: negative factor of the PANSS
 PANSS POS factor: positive factor of the PANSS
 PANSS DIS factor: disorganization factor of the PANSS
 PANSS EXC factor: excitement factor of the PANSS
 PANSS EMO factor: emotional distress factor of the PANSS
 YMRS: Young Mania Rating Scale
 HDRS: Hamilton Depression Rating Scale



ORIGINAL INVESTIGATION

Stroop and emotional Stroop interference in unaffected relatives of patients with schizophrenic and bipolar disorders: Distinct markers of vulnerability?

NATHALIE BESNIER¹, FLORIANE RICHARD¹, XAVIER ZENDJIDJIAN¹,
ARTHUR KALADJIAN¹, PASCALE MAZZOLA-POMIETTO², MARC ADIDA¹ &
JEAN-MICHEL AZORIN¹

¹Pôle de Psychiatrie, Hôpital Sainte Marguerite, Marseille, France, and ²Institut des Neurosciences Cognitives de la Méditerranée, Université de la Méditerranée, Marseille, France

Abstract

Reduced inhibition has been demonstrated in both schizophrenic and bipolar patients through the findings of increased interference on the Stroop Colour-Word Task (SCWT) and increased emotional interference on specific versions of the Emotional Stroop Task (EST). Despite previous findings of enhanced interference in unaffected relatives of schizophrenic and bipolar patients, it remains unclear whether interference might be a candidate endophenotype to both disorders. Moreover, data regarding emotional interference in unaffected relatives are critically lacking. In the present study, we aimed to compare unaffected relatives of patients with schizophrenia (SZ-rel, $N = 30$) and bipolar disorder (BD-rel, $N = 30$) with normal controls ($N = 60$) when performing the SCWT and an EST designed with neutral, depressive, paranoid and manic words. SZ-rel exhibited greater interference effect on both the SCWT and the EST as compared to either BD-rel or normal controls. BD-rel, and by contrast to SZ-rel and controls, showed increased emotional interference effect on the EST that was specifically associated to the disease-related words. The findings support the hypothesis of different markers of vulnerability to schizophrenic and bipolar disorders; impairment in cognitive inhibition could characterize high-risk individuals for schizophrenia whereas an emotional bias towards mood-related information could be a trait marker of bipolar disease.

Key words: Attention, bipolar affective disorder, genetics, neuropsychological tests, schizophrenia

Introduction

Family and genetic studies have brought a major contribution to the controversial field of the nosological distinctness of schizophrenic and bipolar disorders (Erlenmeyer-Kimling et al. 1997; Berettini 2000; Potash et al. 2001; Mortensen et al. 2003; Park et al. 2004; Green et al. 2005; Detera-Wadleigh and McMahon 2006). However, no single gene has clearly been shown to increase the risk for these disorders, likely because of their clinical heterogeneity. To circumvent this obstacle, the use of intermediate phenotypes more closely related to susceptibility alleles appears as an interesting strategy. Endophenotypes are disease-associated traits including abnormal cognitive, anatomical, physiological or biological measures. Useful criteria for the

identification of endophenotypes in the field of psychiatric diseases have been suggested: association with illness, heritability, state-independence, cosegregation with illness within families and presence in unaffected relatives at a higher rate than in the general population (Gottesman and Gould 2003).

To date, an extended literature suggests that abnormalities in executive functioning might be candidate endophenotypes for both schizophrenia and bipolar disorder: deficits in these cognitive domains have been identified not only in stable schizophrenic and euthymic bipolar patients (Heinrichs and Zakzanis 1998; Heaton et al. 2001; Brazo et al. 2005; Krabbendam et al. 2005; Robinson et al. 2006; Torres et al. 2007) but also in their unaffected relatives (Sitskoorn et al. 2004; Szöke et al.

Correspondence: Dr Nathalie Besnier, Pôle de Psychiatrie Adultes, Hôpital Sainte Marguerite, 270 bd de Sainte Marguerite, 13009 Marseille, France. Tel: +33 4 9174 4082. Fax: +33 4 9174 5578. E-mail: nathalie.besnier@ap-hm.fr

(Received 27 November 2008; accepted 14 June 2009)

ISSN 1562-2975 print/ISSN 1814-1412 online © 2009 Informa UK Ltd. (Informa Healthcare, Taylor & Francis AS)
DOI: 10.3109/15622970903131589



2005; Snitz et al. 2006; Arts et al. 2008; Bora et al. 2009). Interestingly, a number of studies also described that there was a gradient in the magnitude of the deficits observed, with schizophrenic patients having greater impairment, by contrast to bipolar patients who themselves were more impaired than the unaffected relatives (Zalla et al. 2004; Burdick et al. 2006; Golimbet et al. 2006; Szöke et al. 2006; Schretlen et al. 2007; Birkett et al. 2008; Nam et al. 2008). This gradient seemed also to be preserved within the unaffected relatives, with relatives of bipolar patients exhibiting lower deficits than those of schizophrenic patients (Kremen et al. 1998; Keri et al. 2001; Schubert and McNeil 2005; Seidman et al. 2006).

The Stroop Color-Word Task (SCWT) is a well-established assessment of inhibitory processes and particularly of the interference effect that occurs in naming the print colour of a word when the word is itself the name of another colour (MacLeod 1991).

Several findings support the notion that performance on this task might be used as an endophenotypic marker for schizophrenic and bipolar disorders. In patients suffering from either schizophrenia or bipolar disorder there is an increased state-independent interference effect as compared with healthy controls (Henik and Salo 2004; Martínez-Arán et al. 2004). Furthermore, some studies reported an increased interference effect in unaffected relatives of both schizophrenic (Suhr 1997; Dollfus et al. 2002; Rybakowski and Borkowska 2002; Klemm et al. 2006; Mulet et al. 2007; Filbey et al. 2008) and bipolar patients (Christensen et al. 2006; Bora et al. 2008). However, other studies provided contradictory results (Schreiber et al. 1995; Kremen et al. 1998; Laurent et al. 2000; Sobczak et al. 2003; Ferrier et al. 2004; Ma et al. 2007). Thus, there is a need to clarify whether an increased interference effect at the SCWT characterizes both relatives of schizophrenic and bipolar probands. Furthermore, it should be noted that to the best of our knowledge, only one study (Zalla et al. 2004) compared both groups of relatives at the SCWT, reporting similarly increased interference effect by contrast to healthy controls.

There has been increasing interest in the use of the Emotional Stroop Task (EST) to assess the ability to inhibit emotionally laden stimuli in both psychiatric disorders and healthy populations (Williams et al. 1996). In this task, participants are exposed to emotional and neutral words printed in different colours and instructed to name the colours of these words as fast as possible. A widely reported finding is that patients suffering from emotional disorders exhibit greater interference for threatening words directly connected to their disorder-related concerns

than for other emotional or neutral words. This interference effect is classically interpreted as reflecting an emotional bias, i.e. attention being automatically drawn to the verbal meaning of words that are emotionally relevant to the person, so that less attentional resources are available for the colour naming task, which results in a prolonged colour-naming latency (Williams et al. 1996). This finding has been confirmed in schizophrenic and non-schizophrenic deluded patients who showed a specific increased interference effect with “paranoid” words referring to persecutory delusions (Bentall and Kaney 1989; Fear et al. 1996). It has also been reported that bipolar patients in either a manic or depressed state displayed greater colour-naming interference for depression-related words (Lyon et al. 1999). More recently, it has been shown that unaffected offspring of bipolar patients have significantly longer colour-naming latencies on manic-irritable and socially threatening words than children of healthy control parents (Gotlib et al. 2005). No study has, to our knowledge, attempted to explore the emotional interference in unaffected relatives of schizophrenic patients, but the presence of altered emotional discrimination in these individuals pleads for the examination of emotional Stroop interference as a candidate phenotypic marker (Bediou et al. 2007; Gur et al. 2007).

In the present study we aimed to compare Stroop and emotional Stroop interference between unaffected first-degree relatives of schizophrenia and bipolar patients and normal controls. Prior findings allowed us to predict that both groups of relatives would display greater interference effect on the SCWT than the control group.

We also hypothesized that the nature of the emotional biases on the EST would differ between groups with each group of relatives expressing greater interference effect when the emotional valence of the words referred to the disorder-related concerns.

The presence of abnormal performances in unaffected relatives of schizophrenia and bipolar patients would contribute to identify Stroop and Emotional Stroop interference as candidate endophenotypic markers.

Methods

Participants

Unaffected first-degree relatives of patients suffering from schizophrenia and bipolar disorder were recruited in this study.

Schizophrenic and bipolar probands were first contacted in inpatients and outpatients units

within the Department of Psychiatry of the Sainte Marguerite Hospital in Marseilles, France. Patients received complete information about the aims and the procedure of the study. All were interviewed by an experienced psychiatrist with the Structural Clinical Interview for DSM-IV, Patient Edition (First et al. 1996), in order to confirm the diagnosis. Probands had to suffer from schizophrenia or bipolar disorder, type I, according to DSM-IV criteria (American Psychiatric Association 1994). Patients with schizoaffective disorder were not eligible. Finally, they provided written consent for their relatives to be contacted.

First-degree relatives of schizophrenia patients (SZ-rel) and of bipolar patients (BD-rel) were asked to participate in the study.

Additionally, age- and gender-matched normal controls were recruited with local announcement in community.

All participants were screened to rule out the presence of any schizophrenic or mood disorder, including personality disorders from schizophrenia spectrum (i.e. schizoid, schizotypal and paranoid disorders).

To be included, all participants were required to be native French speakers. They had to qualify for no current or past schizophrenic or mood disorder.

General exclusion criteria comprised history of head trauma or any neurological disease, dyslexia and colour discriminating disability.

They completed the National Adult Reading Test as measure of current intellectual functioning (Mackinnon and Mulligan 2005).

All subjects gave written informed consent to participate in the study, which was approved by the local ethics committee and was conducted in agreement with the Declaration of Helsinki.

Stroop tasks

Design. The task was structured on A4 format card consisting of blocked presentations of a single type of words. This format has been shown to be more sensitive to the presence of psychopathology than the computerized one which involves a randomized presentation of single words (McNally et al. 1996; Holle et al. 1997).

Each card showed 50 stimuli printed in random order in red, blue, green or yellow. Participants were required to name the colours of the 50 words. The experimenter used a stopwatch to time how long it took the subject to colour-name the entire card.

Stimuli for the control card ("colour card") of the SCWT consisted of non-words "XXX". Those for

the incongruent card were colour-words ("blue", "red", "green" or "yellow") printed in an incongruent ink colour.

Stimuli for the EST consisted of four sets of four words. The words were selected according to the procedure described in an earlier work (Besnier et al. 2008): four "neutral" words (*car* [bus], *chaise* [chair], *tartine* [toast], *chaussure* [shoe]) which had no emotional significance; four "depressive" words (*bas* [down], *triste* [sad], *déprimé* [depressed], *abandonné* [abandoned]) which referred to depressive affect; four "paranoid" words (*fou* [mad], *envahi* [invaded], *hostile* [hostile], *mensonges* [lies]) relevant to persecutory delusions; four "manic" words (*gai* [merry], *joyeux* [happy], *content* [cheerful], *agitation* [agitation]) which referred to manic psychopathology. The words were matched for length and frequency in the French language.

Dependent variables. Colour naming latencies at the SCWT and the EST represent the time taken by the participants to name the colours of the 50 stimuli of each card.

However, as interference represents, by definition, the difference between a measure at baseline and a measure during a conflict condition, additional dependent variables were calculated by subtracting colour naming latencies in a card of interest from those in a control card. Thus, "interference indices" at the SCWT were computed by subtracting the mean latencies in the colour card from those in the incongruent card whereas "interference indices" at the EST were computed by subtracting the mean latencies in the neutral card from those in the depressive, paranoid and manic cards.

Interference indices at SCWT and EST are thought to reflect measures of cognitive and emotional interference, respectively.

The number of errors was recorded for each card.

Procedure

All examinations were carried out in the Department of Psychiatry of the Sainte Marguerite Hospital in Marseilles.

A pre-test card was primarily showed to check colour vision, reading ability and understanding of the instructions.

To control for order effect, half of the participants started with the SCWT, and the other half, with the EST. Within the SCWT, all participants were first administered the colour card, then the incongruent card. Within the EST, a counterbalanced order was used.

Data analyses

All statistical analyses were performed using SPSS.10.0 (1999).

Unless otherwise indicated, the minimum level of significance for all of the statistical tests was set at a two-tailed alpha level of 0.05.

Between-groups differences on demographic variables were assessed using analysis of variance (ANOVAs) and chi-squared tests.

Stroop data were tested for conformity to a normal distribution by using the Kolmogorov-Smirnov test. Only numbers of errors failed to meet the assumption of normality.

As the effects of group and card condition on Stroop performance are not independent, we performed repeated measures ANOVAs with card condition (SCWT: colour and incongruent; EST: neutral, depressive, paranoid and manic) as the within-subject factor and group (SZ-rel, BD-rel and controls) as the between-subject factor. When sphericity was violated, within-subject degrees of freedom were corrected using Greenhouse Geisser or Huynh-Feldt corrections as appropriate (Girden 1992).

In case of significant interactions, one way ANOVAs and repeated measures ANOVAs per group were performed to investigate the simple effects of group and card condition on Stroop performances. Post-hoc analyses were performed by using Tukey's honestly significant difference and pairwise t-tests. To take account of multiple comparisons, Bonferroni's corrections were applied.

Between-groups comparisons in the number of errors were assessed by the Kruskal-Wallis test.

Finally, Spearman's correlations were used to analyze relationships between errors and response times, in order to examine the possibility of a speed-accuracy trade-off.

Results

Participants

The SZ-rel group was composed of 30 unaffected relatives (23 parents, 7 siblings) of schizophrenic

patients. The BD-rel group was composed of 30 unaffected relatives (17 parents, 13 siblings) of bipolar I patients. Sixty healthy controls were also included; all of them had a negative family history for any mood or psychotic disorder. There were no significant between-groups differences in age, gender and NART score (Table I).

Colour-naming latencies and interference indices at the SCWT

Mean colour-naming latencies and interference indices at the SCWT are shown in Table II. Colour-naming latencies were analysed using repeated measure ANOVA with card condition (colour, incongruent) as within-subject factor and group (SZ-rel, BD-rel, controls) as between-subject factor. Results showed a significant main effect for card condition ($F(1,117) = 334.790$, $P < 0.001$), group ($F(2,117) = 21.386$, $P < 0.001$) and a significant interaction group \times card condition ($F(2,117) = 22.268$, $P < 0.001$). Post-hoc analyses indicated that SZ-rel were significantly slower than controls for all conditions, and significantly slower than BD-rel on the incongruent condition ($P < 0.001$). All participants performed significantly faster on the colour card than on the incongruent card.

Colour interference indices were significantly longer in SZ-rel than in BD-rel and controls ($P < 0.001$).

Colour-naming latencies and interference indices at the EST

Mean colour-naming latencies and interference indices at the EST for the three groups are presented in Table III.

Analyses of colour-naming latencies with card condition (neutral, depressive, paranoid, manic) as within-subject factor and group (SZ-rel, BD-rel, controls) as between-subject factor revealed a significant main effect for group ($F(2,117) = 13.888$, $P < 0.001$); post-hoc analyses indicated that SZ-rel were slower in their colour naming latencies as a

Table I. Gender repartition, mean age and NART scores for SZ-rel, BD-rel and controls. No significant between-groups differences were observed.

Characteristic	SZ-rel (N=30)	BD-rel (N=30)	Controls (N=60)	Statistic
Gender (Male/Female)	14/16	13/17	24/36	$\chi^2 = 0.375$, NS
Age (years)				
Mean (SD)	46.97 (10.43)	41.83 (13.75)	41.18 (11.83)	$F = 2.444$, NS
NART score				
Mean (SD)	26.53 (3.75)	26.63 (2.71)	25.15 (3.56)	$F = 2.642$, NS

SZ-rel, unaffected relatives of schizophrenic patients; BD-rel, unaffected relatives of bipolar patients; SD, standard deviation; NS, non-significant.

Table II. Mean colour naming latencies and interference indices in SZ-rel, BD-rel and controls on the SCWT. Results of between-groups ANOVAs are reported. Z-rel were significantly slower than controls on both conditions, and significantly slower than BD-rel on the incongruent condition. All participants performed significantly faster at the colour card than the incongruent card. Colour interference indices were significantly longer in SZ-rel than in BD-rel and controls.

	Card condition	SZ-rel N=30	BD-rel N=30	Controls N=60	F	P
Colour naming latencies (s) Mean (SD)	Colour	30.17 (4.64)	28.09 (4.69)	26.15 (3.50)	9.738	<0.001
	Incongruent	79.93 (34.00)	51.42 (10.84)	50.30 (15.36)	22.185	<0.001
Interference indices (s) Mean (SD)		49.76 (30.95)	23.33 (8.02)	24.14 (13.02)	22.268	<0.001

SZ-rel, unaffected relatives of schizophrenic patients; BD-rel, unaffected relatives of bipolar patients; SD, standard deviation.

whole than BD-rel ($P < 0.01$) and controls ($P < 0.001$) that did not differ from each other.

Results also showed a significant interaction group \times card condition ($F(6,117) = 2.590$, $P < 0.05$). Between-groups differences were assessed on each card condition separately: responses on neutral, paranoid and manic cards were slower in SZ-rel than BD-rel and controls; otherwise, responses on the depressive card were faster in controls than in either SZ-rel and BD-rel ($P < 0.001$ and $P < 0.05$ respectively) that did not differ from each other.

To further explore the interaction, we performed repeated measures ANOVAs with card condition as the within-subject factor in each group separately. Results showed a simple main effect of card condition in BD-rel; pairwise t -tests adjusted by Bonferroni corrections revealed that BD-rel were slower at naming depressive words than neutral ($t(29) = 3.667$, $P < 0.005$), paranoid ($t(29) = 3.580$, $P < 0.005$) and manic words ($t(29) = 3.748$, $P < 0.005$). There was no significant effect of card condition in SZ-rel and controls.

Analyses of interference indices indicated no significant main effect of group nor card condition, but a significant interaction group \times card condition ($F(4,117) = 2.783$, $P < 0.05$). Between-groups differences were assessed for each interference index separately; results showed a significant effect of group for the depressive interference index that

was explained by a longer depressive interference index in BD-rel than in SZ-rel ($P < 0.001$) and controls ($P < 0.05$).

Repeated-measures ANOVAs performed in each group separately revealed a significant effect of condition in BD-rel group; pairwise t -tests adjusted by Bonferroni corrections confirmed that BD-rel had longer depressive interference index than paranoid ($t(29) = 3.580$, $P < 0.005$) and manic ($t(29) = 3.748$, $P < 0.005$) indices. There was no significant effect of condition in SZ-rel or controls. Mean interferences indices are represented in Figure 1.

Number of errors

Non parametric analyses of the number of errors showed a significant between-groups difference on the incongruent card of the SCWT ($\chi^2(2) = 8.417$, $P < 0.05$) with the SZ-rel committing the highest number of errors (3.50 ± 3.92 vs. BD-rel: 2.90 ± 2.01 and controls: 1.70 ± 1.83). There was also a significant between-groups difference on the manic card of the EST ($\chi^2(2) = 9.653$, $P < 0.01$) with the BD-rel committing the highest number of errors (0.80 ± 1.13 vs. SZ-rel: 0.20 ± 0.48 and controls: 0.23 ± 0.56).

There were no significant negative correlations between reaction time and the number of errors for each type of card in any of the groups.

Table III. The mean values for colour naming latencies and interference indices in SZ-rel, BD-rel and controls on the EST. Results of between-groups ANOVAs are reported. SZ-rel were slower than BD-rel and controls to respond on neutral, paranoid and manic words; on the depressive card, SZ-rel and BD-rel were both slower than controls. BD-rel displayed longer depressive interference indices than SZ-rel and controls.

Measure (s)	Valence condition	SZ-rel N=30	BP-rel N=30	Controls N=60	F	P
Colour-naming latencies	Neutral	37.67 (8.15)	31.33 (5.99)	29.88 (3.97)	18.657	<0.001
	Depressive	36.49 (7.23)	34.34 (7.24)	30.41 (4.46)	11.413	<0.001
	Paranoid	37.87 (14.55)	31.50 (5.95)	30.33 (4.82)	8.074	<0.005
	Manic	36.75 (8.38)	31.65 (6.19)	29.94 (4.57)	12.492	<0.001
Interference indices	Depressive	-1.17 (4.74)	3.01 (4.49)	0.53 (2.65)	9.440	<0.001
	Paranoid	0.21 (11.45)	0.17 (2.48)	0.45 (2.46)	0.028	NS
	Manic	-0.91 (5.02)	0.32 (2.79)	0.45 (2.46)	1.125	NS

SZ-rel, unaffected relatives of schizophrenic patients; BD-rel, unaffected relatives of bipolar patients; SD, standard deviation.

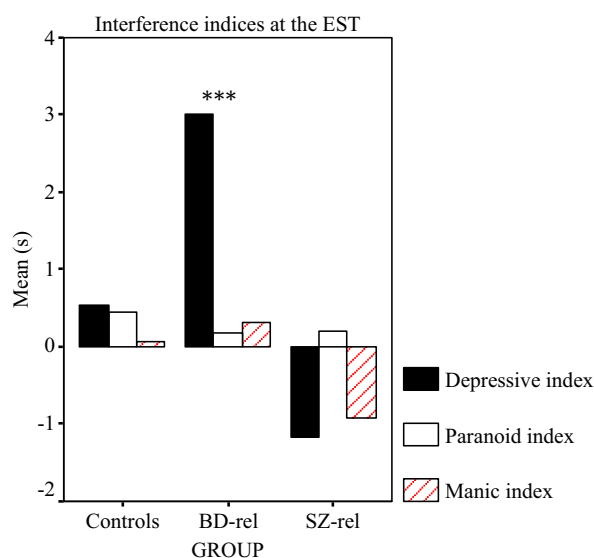


Figure 1. Mean interference indices in SZ-rel, BD-rel and controls on the Emotional Stroop Task. Interference indices at the EST were computed by subtracting the mean latencies in the neutral card from those in the depressive, paranoid and manic cards. BD-rel displayed longer depressive interference indices than SZ-rel and controls. EST, Emotional Stroop Task; SZ-rel, unaffected relatives of schizophrenic patients; BD-rel, unaffected relatives of bipolar patients. *** $P < 0.001$.

Discussion

In the current study, we aimed to determine if Stroop and emotional Stroop interference could be candidate endophenotypic markers for schizophrenic and bipolar disorders. Unaffected SZ-rel, BD-rel and normal controls performed card versions of the SCWT and the EST which required participants to name the colour of neutral, depressive, paranoid and manic words (Besnier et al. 2008).

As was predicted, SZ-rel showed greater interference effect on the SCWT than normal controls. Given that the Stroop interference index is widely viewed as a reliable measure of inhibitory processes (MacLeod 1991; Henik and Salo 2004; Rubia et al. 2007; Haldane et al. 2008; McNeely et al. 2008), our results suggest that a deficit in inhibitory processes could be a vulnerability trait marker for schizophrenia. These results are in agreement with those of prior studies which have examined performance of unaffected SZ-rel on the SCWT (Suhr 1997; Dollfus et al. 2002; Rybakowski and Borkowska 2002; Klemm et al. 2006; Mulet et al. 2007; Filbey et al. 2008) as well as on other inhibition tasks (Groom et al. 2008). The greater number of errors at the incongruent card in SZ-rel seems also consistent with our hypothesis. In addition, this higher rate of error is unlikely associated with a speed-accuracy trade-off as we observed no correlation between errors and response times.

By contrast to what we observed in SZ-rel, our findings did not support the hypothesis of an alteration of Stroop interference in BD-rel, as we found no differences between BD-rel and normal controls with regard to response times, interference index and accuracy at the SCWT. Discrepancies between these results and those reported in part of the literature might be related to methodological differences. An increased interference effect had been reported by Christensen et al. (2006) in unaffected twins of bipolar patients; clearly, the inclusion of twins who share with probands more genetic and environmental factors of vulnerability, increases the power to identify cognitive abnormalities by enhancing the liability to illness. In another study, Bora et al. (2008) recruited 34 first-degree relatives of bipolar patients, who showed impaired performances in the incongruent condition of the SCWT as compared with normal controls. The high proportion of relatives of probands with psychotic symptoms included in that study may be responsible for the results (Martinez-Arán et al. 2008; Simonsen et al. 2009); however, a history of psychotic symptoms in patients has also been associated with less likelihood of cognitive alterations in relatives (Jabben et al. 2009). Therefore, discrepancies among studies could be related to a family history of psychosis, even though the influence of the latter on inhibitory processes deserves further investigation.

In the same way, the present study did not strictly replicate the results of Zalla et al. (2004) who showed poor Stroop performances in relatives of both schizophrenic and bipolar patients. One possible reason may be that samples in our study were older. Several studies suggest that cognitive and functional impairments are more pronounced with age in schizophrenic than in bipolar patients (Depp et al. 2007; Gupta et al. 2007). Thus, the recruitment of older participants in our study could contribute to the relative impairment of SZ-rel as compared with BD-rel. Moreover, the youngest the relatives are, the more important are the risks to develop later the full-blown syndrome and to currently exhibit cognitive deficits related to prodromal manifestations (Ma et al. 2007). As a consequence, the relatives included in our study are less likely to show cognitive impairments than younger participants who are closer to the age range at risk of developing the illness. Longitudinal studies are needed to limit the impact of these confounding factors.

However, although no definite conclusion can be inferred from negative findings, it should be noted that consistent with our findings, a number of other studies did not reveal significant differences between

the performance of bipolar patients' relatives and controls (Kremen et al. 1998; Sobczak et al. 2003; Ferrier et al. 2004) on the SCWT. Small sample size can be a common limitation to these negative studies, and further research including larger samples is required to better identify impairments in inhibitory processes among family members of bipolar patients. Finally, we employed in the current study a rather conservative correction (Bonferroni) and may have missed existing differences. Nevertheless, in our study both samples of relatives had equal sizes, and the statistic power was sufficient to detect difference in SZ-rel but not in BD-rel. Therefore, even though we cannot exclude the possibility that cognitive interference may constitute a marker of familial vulnerability in bipolar disease, our findings suggest that this marker would be more robustly associated with schizophrenic disorders than it would be with bipolar disorders. In line with this, previous studies have reported a greater impairment in executive functioning in unaffected relatives of schizophrenic patients than in relatives of bipolar patients (Kremen et al. 1998; Gilvarry et al. 2001; Keri et al. 2001; Schubert et al. 2005; Seidman et al. 2006).

In the current study, we evidenced that the colour-naming latencies of SZ-rel at the EST were globally slower than those of BD-rel and controls that did not differ from each other. This finding confirms the conclusions that we presented above for the SCWT, namely that an increased susceptibility to cognitive disturbances may characterize SZ-rel to a greater extent than BD-rel.

However, it should be noted that by exploring the interaction between group and card condition, we evidenced that colour-naming latencies in the BD-rel group were significantly increased when the emotional valence of the word stimuli referred specifically to depressive symptoms. In accordance with our initial supposition, these results reveal that depression-related emotional information in BD-rel interferes with colour naming. They also suggest that the use of emotionally-laden word stimuli is necessary to reveal the vulnerability to interference in BD-rel.

Moreover, BD-rel showed greater depressive interference indices than both controls and SZ-rel, confirming our hypothesis of between-groups differences in emotional biases. Interference indices at the EST are indirect measures of the influence of emotional processing on inhibition (Williams et al. 1996). In BD-rel, attention may be automatically drawn to emotionally salient verbal material that would be treated in priority, with less attentional resources devoted to colour-name the word. Furthermore, there was a significant effect of card

condition in BD-rel who specifically showed disturbed colour-naming latencies and interference indices at the depressive card, consistently with our expectations. Several studies to date have provided evidence of Stroop interference for depressive words in manic, hypomanic and depressed individuals (Bentall and Thompson 1990; French et al. 1996; Lyon et al. 1999), suggesting that emotional bias towards depressive-related information may represent a trait marker of vulnerability to bipolar disorder. Additionally, the number of errors in the manic card was higher in BD-rel than in SZ-rel and controls. Like in the SCWT, response times and the number of errors were not negatively correlated; therefore, lesser accuracy in colour-naming may account for increased interference to manic-related word stimuli. The increased interference effect to both depressive and manic words further identify disorder-specific emotional bias as a potential endophenotypic marker in bipolar disease. The present findings are conceptually consistent with a previous research that demonstrated interference towards manic-irritable and socially threatening words in healthy offspring of bipolar parents (Gotlib et al. 2005).

Our expectation that both group of relatives would show a greater interference effect when the emotional valence of the words referred to disorder-related concerns was only confirmed in BD-rel, but not in the SZ-rel group.

The comparison of performances between SZ-rel and BD-rel groups requires more comments. Although the mean colour-naming latencies of the four Emotional Stroop cards taken as a whole were greater in SZ-rel, it should be noted that each of these two groups displayed similar response times at the depressive card. Furthermore, it is particularly noteworthy that BD-rel showed the greatest depressive interference indices. These findings support the notion of different vulnerability to schizophrenic and bipolar disorders. Cognitive deficits may be more pronounced in unaffected relatives of schizophrenia patients, whereas emotional abnormalities may be more specific to the vulnerability to bipolar disorder.

The non-inclusion of probands is a methodological choice that could be considered as a critical limitation to our study. The current results cannot provide evidence for a familial transmission of increased interference effect in schizophrenic and bipolar disorders, one of the criteria useful for the identification of endophenotypes in psychiatric diseases. However, the main objective of our study was to compare unaffected relatives of schizophrenia and bipolar patients with normal controls while performing the SCWT and the EST, in order to determine whether Stroop and emotional Stroop interference

could be suitable markers of vulnerability. The extent to which interference effect is increased in schizophrenia and bipolar patients would have probably limited the possibility to detect a difference between unaffected relatives and normal controls if all had been included in the same study.

This is the first study to explore Stroop and emotional Stroop interference in unaffected relatives of schizophrenic and bipolar patients. SZ-rel showed impaired accuracy on the incongruent card of the SCWT as well as increased colour-naming latencies and interference indices in both SCWT and EST, which could be explained by a deficit in cognitive inhibition. In the BD-rel group, an increased interference effect for depression-related words and an impaired accuracy in colour-naming mania-related words were demonstrated, providing evidence for a deficit to inhibit emotionally-laden stimuli that are related to bipolar disorder. Due to a primary deficit in executive functioning, SZ-rel may be able to perform an interference task, but at the expense of either the speed or the accuracy of the responses. A roughly comparable pattern can be observed in BD-rel, which may be better explained by a dysregulation in emotional processing: the negative emotions (depressive words) impair the speed of the responses whereas the positive ones (manic words) reduce their accuracy.

This research clearly identified different potential markers of vulnerability to schizophrenic and bipolar disorders: impairment in cognitive inhibition could characterize high-risk individuals for schizophrenia while an emotional bias towards mood-related information could be a trait marker of bipolar disease. Both Stroop and emotional Stroop interference might be suitable endophenotypic markers in schizophrenic and bipolar disorders, which is to be confirmed in future research using SCWT and EST in patients and larger samples of their unaffected relatives.

Acknowledgements

None.

Statement of interest

No conflict of interest.

References

- American Psychiatric Association. 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. 2008. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 38(6):771–785.
- Bediou B, Asri F, Brunelin J, Krolak-Salmon P, D'Amato T, Saoud M, et al. 2007. Emotion recognition and genetic vulnerability to schizophrenia. *Br J Psychiatry* 191:126–130.
- Bentall RP, Kaney S. 1989. Content specific information processing and persecutory delusions: an investigation using the emotional Stroop test. *Br J Med Psychol* 62(4):355–364.
- Berettini WH. 2000. Susceptibility loci for bipolar disorder: overlap with inherited vulnerability to schizophrenia. *Biol Psychiatry* 47(3):245–251.
- Besnier N, Kaladjian A, Mazzola-Pomietto P, Adida M, Fakra E, Jeanningros R, et al. 2008. Sélection du matériel pour l'élaboration d'un test de Stroop Emotionnel adapté aux troubles schizophréniques et bipolaires. *Can J Psychiatry* 53(3):177–188.
- Birkett P, Sigmundsson T, Sharma T, Touloupoulou T, Griffiths TD, Reveley A, et al. 2008. Executive function and genetic predisposition to schizophrenia – the Maudsley family study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147(3):285–293.
- Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Ilerisoy H, Aldemir E, Alkan M. 2008. Executive and verbal working memory dysfunction in first-degree relatives of patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 161:318–324.
- Bora E, Yucel M, Pantelis C. 2009. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 113:1–20.
- Brazo P, Delamillieure P, Morello R, Halbecq I, Marié RM, Dollfus S. 2005. Impairments of executive/attentional functions in schizophrenia with primary and secondary negative symptoms. *Psychiatry Res* 133(1):45–55.
- Burdick KE, Goldberg JF, Harrow M, Faull RN, Malhotra AK. 2006. Neurocognition as a stable endophenotype in bipolar disorder and schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 194:255–260.
- Christensen MV, Kyvik KO, Kessing LV. 2006. Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder. *Psychol Med* 36(8):1119–129.
- Depp CA, Moore DJ, Sitzer D, Palmer BW, Eyler LT, Roesch S, et al. 2007. Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *J Affect Disord* 101(1–3):201–209.
- Detera-Wadleigh SD, McMahon FJ. 2006. G72/G30 in schizophrenia and bipolar disorder: review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 60(2):106–114.
- Dollfus S, Lombardo C, Bénali K, Halbecq I, Abadie P, Marié RM, Brazo P. 2002. Executive/attentional cognitive functions in schizophrenic patients and their parents: a preliminary study. *Schizophr Res* 53:93–99.
- Erlenmeyer-Kimling L, Adamo UH, Rock D, Roberts SA, Basset AS, Squires-Wheelers E, et al. 1997. The New York High-Risk Project: prevalence and comorbidity of axis I disorders in offspring of schizophrenic parents at 25-year follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 54(12):1096–1102.
- Fear C, Sharp H, Healy D. 1996. Cognitive processes in delusional disorders. *Br J Psychiatry* 168(1):61–67.
- Ferrier IN, Chowdhury R, Thompson JM, Watson S, Young AH. 2004. Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord* 6(4):319–322.
- Filbey FM, Touloupoulou T, Morris RG, McDonald C, Bramon E, Walshe M, et al. 2008. Selective attention deficits reflect increased genetic vulnerability to schizophrenia. *Schizophr Res* 101(1–3):169–175.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. 1996. Structured Clinical Interview for DSM-IV, Patient edition (SCID-P, Version 2.0). New York: State Psychiatric Institute.

- French CC, Richards A, Scholfield EJ. 1996. Hypomania, anxiety and the emotional stroop. *Br J Clin Psychol* 35(4):617–626.
- Gilvarry CM, Russell A, Hemsley D, Murray RM. 2001. Neuropsychological performance and spectrum personality traits in the relatives of patients with schizophrenia and affective psychosis. *Psychiatry Res* 101(2):89–100.
- Girden ER. 1992. ANOVA: Repeated Measures. In: Sage University "Paper Series on Quantitative Application in the social sciences. Newbury Park, CA: Sage. pp 7–84.
- Golimbet V, Gritsenko I, Alfimova M, Lebedeva I, Lezheiko T, Abramova L, et al. 2006. Association study of COMT gene Val158Met polymorphism with auditory P300 and performance on neurocognitive tests in patients with schizophrenia and their relatives. *World J Biol Psychiatry* 7:238–245.
- Gotlib IH, Traill SK, Montoya RL, Joormann J, Chang K. 2005. Attention and memory biases in the offspring of parents with bipolar disorder: indications from a pilot study. *J Child Psychol Psychiatry* 46(1):84–93.
- Gottesman II, Gould TD. 2003. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160(4):636–645.
- Green EK, Raybould R, Macgregor S, Gordon-Smith K, Heron J, Hyde S, et al. 2005. Operation of the schizophrenia susceptibility gene, neuregulin 1, across traditional diagnostic boundaries to increase risk for bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 62(6):642–648.
- Groom MJ, Jackson GM, Calton TG, Andrews HK, Bates AT, Liddle PF, et al. 2008. Cognitive deficits in early-onset schizophrenia spectrum patients and their non-psychotic siblings: A comparison with ADHD. *Schizophr Res* 99:85–95.
- Gupta S, Steinmeyer CH, Lockwood K, Lentz B, Schultz K. 2007. Comparison of older patients with bipolar disorder and schizophrenia/schizoaffective disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 15(7):627–633.
- Gur RE, Nimgaonkar VL, Almasly L, Calkins ME, Ragland JD, Pogue-Geile MF, et al. 2007. Neurocognitive endophenotypes in a multiplex multigenerational family study of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 164(5):813–819.
- Haldane M, Cunningham G, Androustos C, Frangou S. 2008. Structural brain correlates of response inhibition in Bipolar Disorder I. *J Psychopharmacol* 22(2):138–143.
- Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD, Jeste DV. 2001. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58:24–31.
- Heinrichs RW, Zakzanis KK. 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12:425–445.
- Henik A, Salo R. 2004. Schizophrenia and the Stroop Effect. *Behav Cogn Neurosci Rev* 3(1):42–59.
- Holle C, Neely JH, Heimberg RG. 1997. The effects of blocked versus random presentation and semantic relatedness of stimulus words on response to a modified Stroop task among social phobics. *Cogn Ther Res* 21(6):681–697.
- Jabben N, Arts B, Krabbendam L, van Os J. 2009. Investigating the association between neurocognition and psychosis in bipolar disorder: further evidence for the overlap with schizophrenia. *Bipolar Disord* 11:166–177.
- Keri S, Kelemen O, Benedek G, Janka Z. 2001. Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach. *Psychol Med* 31(5):915–922.
- Klemm S, Schmidt B, Knappe S, Blanz B. 2006. Impaired working speed and executive functions as frontal lobe dysfunctions in young first-degree relatives of schizophrenic patients. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15(7):400–408.
- Krabbendam L, Arts B, Van Os J, Aleman A. 2005. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr Res* 80:137–149.
- Kremen WS, Faraone SV, Seidman LJ, Pepple JR, Tsuang MT. 1998. Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: a preliminary study of female relatives of schizophrenic and bipolar probands. *Psychiatry Res* 79(3):227–240.
- Laurent A, Biloa-Tang M, Bougerol T, Duly D, Anchisi AM, Bosson JL, et al. 2000. Executive/ attentional performance and measures of schizotypy in patients with schizophrenia and in their nonpsychotic first-degree relatives. *Schizophr Res* 46:269–283.
- Lyon HM, Startup M, Bentall RP. 1999. Social cognition and the manic defense: attributions, selective attention, and self-schema in bipolar affective disorder. *J Abnorm Psychol* 108(2):273–282.
- Ma X, Wang Q, Sham PC, Liu X, Rabe-Hesketh S, Sun X, et al. 2007. Neurocognitive deficits in first-episode schizophrenic patients and their first-degree relatives. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B(4):407–416.
- Mackinnon A, Mulligan R. 2005. The estimation of premorbid intelligence levels in French speakers. *Encephale* 31(1):31–43.
- MacLeod CM. 1991. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol Bull* 109(2):163–203.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. 2004. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 161(2):262–270.
- Martínez-Arán A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, Salamero M, Daban C, Balanza-Martinez V, et al. 2008. Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J Clin Psychiatry* 69:233–239.
- McNally RJ, Amir N, Lipke HJ. 1996. Subliminal processing or threat cues in posttraumatic stress disorder? *J Anxiety Disord* 10(2):115–128.
- McNeely HE, Lau MA, Christensen BK, Alain C. 2008. Neurophysiological evidence of cognitive inhibition anomalies in persons with major depressive disorder. *Clin Neurophysiol* 119(7):1578–1589.
- Mortensen PB, Pedersen CB, Melbye M, Mors O, Ewald H. 2003. Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 60(12):1209–1215.
- Mulet B, Valero J, Gutiérrez-Zotes A, Montserrat C, Cortés MJ, Jarrod M, et al. 2007. Sustained and selective attention deficits as vulnerability markers to psychosis. *Eur Psychiatry* 22(3):171–176.
- Nam HJ, Kim N, Park T, Oh S, Jeon HO, Yoon SC, et al. 2008. Cognitive profiles of healthy siblings of schizophrenia patients: Application of the cognitive domains of the MATRICS consensus battery. *World J Biol Psychiatry* 16:1–9.
- Park N, Joo SH, Cheng R, Liu J, Loth JE, Lilliston B, et al. 2004. Linkage analysis of psychosis in bipolar pedigrees suggests novel putative loci for bipolar disorder and shared susceptibility with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 9(12):1091–1099.
- Potash JB, Willour VL, Chiu YF, Simpson SG, MacKinnon DF, Pearlson GD, et al. 2001. The familial aggregation of psychotic symptoms in bipolar disorder pedigrees. *Am J Psychiatry* 158(8):1258–1264.
- Robinson LJ, Thompson J, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. 2006. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 93(1–3):105–115.
- Rubia K, Smith A, Taylor E. 2007. Performance of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) on a test battery of impulsiveness. *Child Neuropsychol* 13(3):276–304.
- Rybakowski JK, Borkowska A. 2002. Eye movement and neuropsychological studies in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Schizophr Res* 54(1–2):105–110.

- Schreiber H, Rothmeier J, Becker W, Jürgens R, Born J, Stolz-Born G, et al. 1995. Comparative assessment of saccadic eye movements, psychomotor and cognitive performance in schizophrenics, their first-degree relatives and control subjects. *Acta Psychiatr Scand* 91(3):195–201.
- Schretlen DJ, Cascella NG, Meyer SM, Kingery LR, Testa SM, Munro CA, et al. 2007. Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 62(2):179–186.
- Schubert EW, McNeil TF. 2005. Neuropsychological impairment and its neurological correlates in adult offspring with heightened risk for schizophrenia and affective psychosis. *Am J Psychiatry* 162(4):758–766.
- Seidman LJ, Giuliano AJ, Smith CW, Stone WS, Glatt SJ, Meyer E, et al. 2006. Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: results from the Harvard and Hillside Adolescent High Risk Studies. *Schizophr Bull* 32(3):507–524.
- Simonsen C, Sundeb K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Faerden A, et al. 2009. Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenic spectrum disorders: the role of history of psychosis. *Schizophr Bull* 35(Suppl 1):297.
- Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJ, Appels MC, Kahn RS, et al. 2004. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 71:285–295.
- Snitz BE, Macdonald AW 3rd, Carter CS. 2006. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull* 32:179–194.
- Sobczak S, Honig A, Schmitt JA, Riedel WJ. 2003. Pronounced cognitive deficits following an intravenous L-tryptophan challenge in first-degree relatives of bipolar patients compared to healthy controls. *Neuropsychopharmacology* 28(4):711–719.
- SPSS for Windows, rel. 10.0.0. 1999. Chicago, IL: SPSS Inc.
- Suhr JA. 1997. Executive functioning deficits in hypothetically psychosis-prone college students. *Schizophr Res* 27(1):29–35.
- Szöke A, Schürhoff F, Golmard JL, Alter C, Roy I, Meary A, et al. 2006. Familial resemblance of executive functions in families of schizophrenic and bipolar patients. *Psychiatry Res* 14:131–138.
- Szöke A, Schürhoff F, Mathieu F, Meary A, Ionescu S, Leboyer M. 2005. Tests of executive functions in first-degree relatives of schizophrenic patients: a meta-analysis. *Psychol Med* 35:771–782.
- Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. 2007. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 434:17–26.
- Williams JM, Mathews A, MacLeod C. 1996. The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychol Bull* 120(1):3–24.
- Zalla T, Joyce C, Szöke A, Schürhoff F, Pillon B, Komano O, et al. 2004. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 121(3):207–217.