

## MÉMOIRE ORIGINAL

# Inhibition des réponses automatiques au test du Hayling dans la schizophrénie

## *Neuro-anatomic activations of prepotent responses in schizophrenia in Hayling's task*

A. Grosselin<sup>a,\*</sup>, A. Royer<sup>a,c</sup>, F.C.G. Schneider<sup>b</sup>, D. Brouillet<sup>c</sup>,  
S. Martin<sup>c</sup>, J. Pellet<sup>a,c</sup>, F. Lang<sup>a,c</sup>, C. Massoubre<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Département universitaire de psychiatrie, hôpital Bellevue, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France

<sup>b</sup> Service de radiologie, hôpital Bellevue, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France

<sup>c</sup> EA 4425, équipe adaptation à la complexité, université Paul-Valéry, route de Mende, 34199 Montpellier cedex 05, France

Reçu le 13 décembre 2007 ; accepté le 5 novembre 2009

Disponible sur Internet le 7 mars 2010

### MOTS CLÉS

Schizophrénie ;  
Inhibition ;  
Hayling ;  
Activation cérébrale ;  
IRMf

**Résumé** Dans la schizophrénie, l'altération de l'intégrité du cortex préfrontal pourrait être à l'origine de la déficience des fonctions exécutives, dont la capacité à inhiber une réponse automatisée. Afin d'évaluer cette fonction précise de l'inhibition qui a été décrite par Hasher et al. comme « fonction de restriction », nous avons utilisé une tâche spécifique : le Hayling *completion sentence task*, et ce dans une version comportementale et par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Ce test nécessite la mise en œuvre d'une inhibition consciente et volontaire impliquant une notion de contrôle coûteuse en ressources attentionnelles qui intervient lorsqu'une réponse dominante doit être supprimée intentionnellement. En IRMf, ce test s'accompagne d'une activation du cortex préfrontal souvent altérée dans la schizophrénie. Nos résultats mettent en évidence à la fois un ralentissement et un nombre élevé d'erreurs chez les patients. Ces données vont dans le sens d'une moindre efficacité de la fonction de freinage avec parfois un échec des processus inhibiteurs induisant des erreurs. En IRMf, nos données ne montrent pas d'altération frontale mais une hyperactivation pariétale, qui corrobore la nécessité de ressources de traitement supplémentaires dans la schizophrénie pour ce type d'inhibition.

© L'Encéphale, Paris, 2010.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [anne.grosselin@chu-st-etienne.fr](mailto:anne.grosselin@chu-st-etienne.fr) (A. Grosselin).

**KEYWORDS**

Inhibition;  
Schizophrenia;  
Hayling test;  
Cerebral activation;  
fMRI

**Summary**

*Objectives.* – In schizophrenia, alteration in the prefrontal cortex can induce some deficiencies of the executive functions, and among them errors in inhibition of prepotent responses. This type of inhibitory processes was called “restraint function” by Hasher et al. It implies a conscious and voluntary inhibition which demands attentional resources. Among the tasks exploring this function, the Hayling completion sentence task (Burgess and Shallice) appears to be the most specific. Moreover, healthy subjects performing this task in functional magnetic resonance imaging (fMRI) show activation of the prefrontal cortex. In this study, we investigated inhibitory processes in schizophrenic patients using two versions of the Hayling completion sentence task, a behavioural version and an fMRI version in order to assess both performance levels and brain correlates of inhibitory processes.

*Methods.* – Forty-eight schizophrenic participants according to DSM-IV, (mean age: 32.8, S.D. 7.7), stabilized for at least one month, receiving antipsychotic medication and with IQ higher than 70 (mean: 96.86, S.D. 20.67) and education level (mean: 11.15, S.D. 3.26) participated in the behavioural study. They were matched on age (mean: 33.8, S.D. 7.6) and education level (mean: 12.28, S.D. 2.87) with thirty-two healthy controls. Nineteen of schizophrenic participants (mean age: 33, S.D. 6.9 and IQ: 99, S.D. 10.74) were assessed by an fMRI adaptation of the Hayling task, matched with 12 controls (mean: 33.9, S.D. 7.3). All the participants had to perform the Hayling task and a speed accuracy task. The Hayling task consists in sentences for which the last word is missing. In the initiation condition, the participants had to complete the sentence with the appropriate word, whereas in inhibition condition the participants had to complete the sentence with inappropriate and unrelated words.

*Results.* – Compared to controls, schizophrenics showed an increased number of errors in the inhibition of prepotent responses associated with increased reaction times, even when considering information processing speed. fMRI results showed fairly similar frontal activations in both groups. Nevertheless, schizophrenic patients presented principally large activations in dorso-lateral and ventrolateral frontal cortex, the superior frontal sulcus, the frontal pole and the premotor cortex, and stronger activations (bilateral) in the posterior parietal cortex. Control subjects demonstrated a network of deactivated brain regions whereas the schizophrenics did not.

*Discussion.* – Our results are in favour of poorer efficacy of restraint function, sometimes comprising impairment of inhibitory processes inducing errors in schizophrenics. This deficiency might be considered as insufficiency in attentional resources and/or in working memory. Hence patients cannot simultaneously restrain prepotent response and find appropriate controlled strategy for correct completion of the task. Moreover, bilateral patterns of parietal hyperactivation and absence of patterns of deactivation seem also in favour of an attentional hypothesis. The Hayling task might be interesting for assessment of inhibitory processes in schizophrenia.  
© L’Encéphale, Paris, 2010.

**Introduction**

Dans la schizophrénie, les troubles cognitifs ont un retentissement important sur les activités quotidiennes et le pronostic. Ces troubles, très fréquents et répondant imparfaitement aux traitements antipsychotiques [12], touchent essentiellement les fonctions exécutives, ensemble de processus (par exemple, inhibition, planification, flexibilité, contrôle [16]) facilitant l’adaptation du sujet à des situations nouvelles [30]. Ces fonctions sont sous-tendues par le lobe frontal dont la structuration serait, selon l’hypothèse neurodéveloppementale, altérée durant la vie fœtale. Les fonctions exécutives chez les schizophrènes ont été particulièrement étudiées à l’aide du Winsconsin Card Sorting Test (WCST [11]) qui ne permet pas une analyse fine des processus mis en œuvre, notamment de l’inhibition mais permet de mettre en évidence chez les patients un déficit de flexibilité mentale et d’inhibition [27,33,34]. En imagerie, on retrouve principalement une hypoactivation

au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral [29,32–34]. Afin d’étudier plus précisément les mécanismes inhibiteurs dans la schizophrénie ainsi que les régions cérébrales associées, nous avons utilisé un test spécifiquement conçu à cet effet : le Hayling Sentence Completion Test de Burgess et Shallice [3]. Dans cette épreuve constituée de deux parties, le participant doit compléter des phrases dont le dernier mot est manquant, soit par un mot congruent (par exemple, l’automne les arbres perdent leurs... feuilles), soit en résistant à la réponse automatique pour donner un mot incongruent (par exemple, l’automne les arbres perdent leurs... gâteaux). Divers modèles théoriques permettent d’interpréter les troubles de l’inhibition. Ainsi Hasher et al. [14] définissent trois fonctions de l’inhibition en mémoire de travail dont une fonction de restriction ou de répression empêchant le déclenchement d’une réponse fortement dominante si elle n’est pas appropriée ou si une alternative doit être envisagée [18]. Elle opère lorsque des réponses automatisées sont déclenchées par des indices familiers

et correspond à l'inhibition de réponses sur-apprises et à la modification de stratégies via le système attentionnel de supervision (S.A.S.) du modèle de Norman et Shallice [22,23]. Ce dernier est sous-tendu par le cortex préfrontal. Les deux théories [18,22, 23] ont en commun la notion de contrôle qui intervient lorsqu'une réponse dominante doit être supprimée intentionnellement. Les schizophrènes [17] et les personnes âgées [1] ont des performances altérées au Hayling suite à un déficit d'inhibition qui serait lié à un dysfonctionnement du S.A.S.

En imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) chez des sujets sains, peu d'études utilisent le Hayling. Leurs résultats, bien qu'hétérogènes, s'entendent sur une activation du cortex préfrontal. Pour Nathaniel-James et al. [20], des activations sont identiques durant les conditions initiation et inhibition, et ont lieu dans l'opercule frontal gauche (BA45), le gyrus frontal inférieur gauche, et le gyrus cingulaire antérieur droit (BA32). En revanche, Collette et al. [5] ont montré des activations bilatérales supérieures en condition inhibition dans le gyrus frontal médian gauche (BA9 et 46), dans la partie antérieure du gyrus frontal inférieur (BA47) et dans le cortex orbito-frontal gauche (BA10). Les activations corroborent l'implication des aires préfrontales lors des processus de contrôle inhibiteur. Ce n'est qu'en contraignant le contexte phrastique que Nathaniel-James et Frith [21] ont pu étudier plus précisément l'activation du cortex dorsolatéral préfrontal (DLPFC). Ce dernier modulerait l'activité des régions plus postérieures dévolues à la production des réponses. Whalley et al. [35] notent chez des personnes génétiquement à risque de schizophrénie et chez des témoins, outre une DLPFC dans les deux populations, des altérations dans les régions préfrontales médianes, thalamique et cérébelleuse dans la population à risque. Ces différents résultats pourraient indiquer que chez les schizophrènes, des performances altérées au Hayling seraient associées à une hypoactivation du cortex préfrontal ou à des différences d'activations d'aires plus postérieures modulées par le cortex préfrontal dorsolatéral. De plus, un déficit de la fonction de restriction ou du S.A.S. se traduirait par des temps de réaction augmentés mais également par un nombre supérieur d'erreurs lors de la version comportementale du test.

## Méthodologie

Quarante-huit participants schizophrènes (critères du DSM-IV), 36 hommes et 12 femmes (âge moyen  $32,8 \pm 7,7$  ans) stabilisés d'un point de vue clinique et thérapeutique depuis au moins un mois et inclus dans un programme hospitalier de recherche clinique de remédiation cognitive, recrutés au CHU de Saint-Étienne, ont pris part à l'étude après avoir signé un formulaire de consentement éclairé. Les patients étaient traités par neuroleptiques associés ou non avec des benzodiazépines. Dix-neuf patients avaient des neuroleptiques typiques, 34 patients avaient des neuroleptiques atypiques et sept patients associaient les deux types de neuroleptiques. Cinq d'entre eux étaient gauchers. Les patients présentant des antécédents de traumatisme crânien, maladie somatique grave, syndrome anxio-dépressif, utilisation de substances psychoactives, anesthésie générale dans les trois mois précédant l'étude, troubles sensoriels ou physiques invalidants n'étaient pas inclus. Tous étaient fran-

cophones avec un niveau d'étude moyen de  $11,15 \pm 3,26$  ans et un QI global moyen évalué par la WAIS-R réduite [2] de  $96,86 \pm 20,67$ . La symptomatologie positive et négative a été évaluée à l'aide de la PANSS [15] avec des valeurs moyennes respectives de  $16,6 \pm 5,7$  et de  $20,7 \pm 8,6$ .

Trente-deux témoins francophones, 16 hommes et 16 femmes appariés en âge ( $33,8 \pm 7,6$  ans) et niveau d'étude ( $12,28 \pm 2,87$ ) ( $t[2,78] = -0,60$ ,  $p = 0,551$ ;  $t[1,78] = -1,63$ ,  $p = 0,106$ ) ont pris part à l'étude comportementale. Les critères de non-inclusion étaient identiques à ceux des patients. Trois étaient gauchers. L'anxiété et la dépression ont été évaluées à l'aide du Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD [38]) et les scores étaient inférieurs au critère de diagnostic d'épisode dépressif majeur fixé à 15 ( $7,47 \pm 3,22$ ).

En IRMf (Royer et al. [28]), dix-neuf schizophrènes ayant participé à l'étude comportementale, six femmes et 13 hommes (âge moyen  $33$  ans  $\pm 6,9$  ans) d'un QI moyen global à la WAIS-R ( $99 \pm 10,74$ ), droitiers (test de latéralité d'Edinburgh [24]) ont été inclus dans l'étude IRMf avec des critères de non-inclusion habituels propres à cette technique. Ces participants signaient à nouveau un formulaire de consentement éclairé et recevaient 45 euros. Douze témoins ayant participé à l'étude comportementale, cinq femmes et sept hommes ( $33,9 \pm 7,3$  ans), droitiers (test de latéralité d'Edinburgh [24]) ont été inclus dans l'étude IRMf. Les critères complémentaires de non-inclusion étaient identiques à ceux des patients. Tous les participants avaient une vue normale ou corrigée.

## Mesures

Les mesures concernaient les fonctions exécutives, mnésiques et attentionnelles connues pour être altérées dans la schizophrénie. Les données sociodémographiques, les échelles cliniques et les scores à la WAIS-R ont été recueillis lors d'une première session. La seconde explorait les temps de réaction (tests d'évaluation de l'attention, TEA [39]) et le trouble de l'inhibition par le test du Hayling [3] (Powermate Computer, NEC Computer International).

## Traitements statistiques

L'étude statistique a été effectuée sur le logiciel SPSS version 11.0. Nous avons utilisé des tests de comparaison de moyennes paramétriques (tests  $t$ ) contrôlés par des tests non paramétriques, une régression univariée et une analyse de variance avec étude des interactions.

L'épreuve de temps de réaction est une épreuve attentionnelle du TEA [39] qui évalue la rapidité avec laquelle les sujets répondent à un stimulus simple et attendu. Elle permet donc de connaître le temps de latence mis pour répondre à ce stimulus. Ce temps peut ensuite être introduit dans des équations de régression pour évaluer son influence lorsque les participants sont amenés à traiter des stimuli plus complexes impliquant la mise en œuvre des processus d'inhibition.

## Version comportementale du test de Hayling

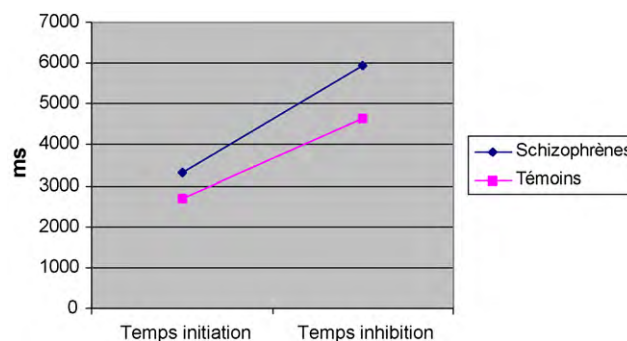
L'épreuve informatisée est formée de 30 phrases dont il manque le dernier mot. Elles sont présentées sur un écran d'ordinateur, en blanc sur fond noir. Dans la partie initiation, les participants ont pour consigne de produire le plus rapidement possible le mot congruent venant automatiquement compléter la phrase. Dans la partie inhibition, ils doivent produire le plus rapidement possible un mot n'ayant aucun lien avec la phrase. Les 15 phrases présentées en initiation chez la moitié des participants sont présentées en inhibition pour l'autre moitié et inversement et dans un ordre aléatoire pour chaque condition. La phrase incomplète reste sur l'écran jusqu'à la réponse. Les participants lisent à voix haute les phrases incomplètes et fournissent une réponse verbale. Dès que celle-ci est énoncée, l'expérimentateur appuie sur une touche et la phrase suivante apparaît. Sont enregistrés, par l'ordinateur, les temps de réaction qui correspondent au temps de lecture et de réponse pour chaque phrase et chaque condition. Les erreurs sont cotées par l'expérimentateur selon des points de pénalités.

## Version IRMf du test de Hayling

Les méthodes utilisées pour l'IRMf sont détaillées par ailleurs (Royer et al. [28]). Compte tenu des contraintes liées à l'IRMf, les temps de réponse et les erreurs ne sont pas enregistrées. Quarante-cinq phrases incomplètes ont été sélectionnées parmi 270 phrases [5] pré-testées sur 20 sujets. N'ont été retenues que les phrases complétées de façon identique et correcte au minimum par 19 des 20 sujets. Les phrases sont projetées sur un écran face aux participants, et les consignes sont précisées en haut à gauche de l'écran. Le paradigme utilisé est de type block et les phrases sont réparties selon deux conditions : contrôle et activation qui correspondent respectivement aux conditions initiation et inhibition de la partie comportementale. Au total, 19 blocks de cinq phrases sont présentés : neuf blocks contrôle et huit blocks activation. Les deux conditions, séparées par une croix de fixation (une seconde) sont constituées de phrases défilant toutes les cinq secondes. Les mots sont générés mentalement afin d'éviter les mouvements pendant l'acquisition IRMf. Chaque participant est entraîné à la procédure du test.

## Traitement des données

Nous avons d'abord analysé les augmentations et les diminutions du signal *blood oxygen level dependant* (BOLD) dans chaque groupe en comparant les deux conditions :



**Figure 1** Effet de l'inhibition sur les temps moyens de réponse (ms) sur les parties initiation et inhibition du test du Hayling chez les schizophrènes et les témoins.

Activation—Contrôle et Contrôle—Activation. Nous avons seuillé les cartes à  $p < 0,05$  *false discovery rate* (FDR). Les coordonnées des régions les plus significatives apparaissent dans nos résultats. Nous avons ensuite comparé directement les deux groupes à l'aide d'une analyse de type *random effect*.

## Résultats

### Étude comportementale

En condition initiation, aucune réponse erronée n'a été produite dans les deux groupes. En condition inhibition, les schizophrènes produisent significativement plus d'erreurs que les témoins (Tableau 1). Qualitativement, les erreurs correspondent à des mots sémantiquement reliés au mot à inhiber. Un ralentissement significatif est mis en évidence chez les schizophrènes dans les deux conditions du test (Tableau 1). Les deux groupes se montrent tous deux plus lents pour répondre en inhibition ( $F_{51,77} = 235,45$ ,  $p < 0,001$ ). Et on retrouve une interaction condition\*sujeux en inhibition ( $F_{1,77} = 6,43$ ,  $p = 0,013$ ) (Fig. 1) signant un ralentissement plus important chez les schizophrènes.

Les temps de réaction au test du Hayling ne dépendent pas d'un facteur de ralentissement général étant donnée l'indépendance en régression linéaire des temps de réponse au Hayling et de la mesure de temps de réaction au test d'alerte (initiation :  $R^2$  ajusté :  $-0,001$  ;  $\beta$  :  $-0,144$  ;  $F_{1,45} = 0,972$  ;  $p = 0,329$  ; inhibition :  $R^2$  ajusté :  $-0,004$  ;  $\beta$  :  $-0,130$  ;  $F_{1,45} = 0,795$  ;  $p = 0,377$ ). Au Hayling, les difficultés des schizophrènes sont mises en évidence sur les temps de réponses en inhibition et sur le nombre d'erreurs, et sans influence « explicative » d'un ralentissement général. Cela peut signifier que la fonction de restriction de

**Tableau 1** Résultats des temps de réponses moyens (ms) et taux moyen d'erreurs, écart-types et significativité aux parties initiation et inhibition du test du Hayling.

Hayling	Schizophrènes		Témoins		$p$
Temps initiation	3314,68	(787,63)	2700,76	(436,79)	0,000
Temps inhibition	5946,33	(1489,21)	4640,35	(986,77)	0,000
Erreurs en inhibition	5,73	(2,34)	4,08	(2,27)	0,002

$p$  : significativité.

l'inhibition est particulièrement mise à l'épreuve dans ce test.

De plus, il existe un lien entre la désorganisation : ( $R^2$  : .0,210;  $R^2$  ajusté : 0,173;  $F[2-42]$  : 5,59; bêta : 0,445;  $p=0,05$ ), et le temps de réponses lors de la partie « inhibition » au Hayling. Plus les schizophrènes présentent des symptômes de désorganisation mesurée par la PANSS [15], plus ils présentent un ralentissement pour inhiber la réponse automatique et donner une réponse correcte au test.

## Discussion

Au regard des résultats comportementaux, l'allongement du temps de réponse des schizophrènes témoigne d'une moindre efficacité de l'inhibition de réponses sur-apprises. Le ralentissement persiste après contrôle de la vitesse de traitement de l'information. Ainsi, dans notre étude, le ralentissement mesuré ne provient pas d'un ralentissement global mais correspond au temps de réponse nécessaire permettant aux processus d'inhibition de stopper les réponses automatiques et d'activer une recherche lexico-sémantique adaptée à la consigne. Par ailleurs, le nombre et le type d'erreurs des patients indiquent un déficit pour inhiber le contexte lié aux phrases. Si le ralentissement peut être interprété comme une défaillance partielle des capacités

d'inhibition, le nombre élevé d'erreurs signe vraisemblablement un déficit. Ce déficit peut être interprété comme une insuffisance de la fonction de restriction du modèle d'inhibition d'Hasher et al. [14] conduisant au maintien de l'émission de la réponse dominante et du contexte phrasique inducteur lui aussi d'une réponse automatique. Il peut également être considéré comme un déficit du S.A.S. [22,23], en accord avec les travaux de Marczewski et Van der Linden [17]. Shallice et al. [31] ont fait l'hypothèse que le déficit cognitif le plus important dans la schizophrénie réside dans un dysfonctionnement frontal entraînant une défaillance des processus exécutifs, avec en particulier une perturbation du S.A.S. Les schizophrènes seraient surtout gênés dans les situations impliquant un ajustement ou une modification des stratégies de réponses, en cas de réponses coûteuses mettant en jeu l'exploitation des stratégies contrôlées (Widlöcher et Hardy-Baylé [36,37]) et non pour les tâches automatiques répondant à des situations connues. Dans ce cadre, les ressources attentionnelles ou cognitives ne sont plus suffisantes à la fois à l'interruption de la réponse sur-apprise et à la mise en œuvre de stratégies contrôlées. Les deux modèles appuient sur la nécessité d'une inhibition efficace pour le contrôle du comportement. Ce processus s'avère très coûteux en ressources car les schizophrènes présentent des perturbations de cette fonction inhibitrice particulière.

**Tableau 2** Régions cérébrales activées (inhibition > initiation) lors de la réalisation de la tâche du Hayling par le groupe témoin et le groupe de patients schizophrènes ( $p < 0,05$  FDR). Les coordonnées x, y, z correspondent aux coordonnées stéréotaxiques dans l'espace de Talairach. Trois maxima locaux sont décrits par cluster. Le volume est en voxels.

Régions cérébrales	BA <sup>a</sup>	Témoins			Schizophrènes		
		Vx <sup>b</sup>	t <sup>c</sup>	x, y, z <sup>d</sup>	Vx <sup>b</sup>	t <sup>c</sup>	x, y, z <sup>d</sup>
Cx préfrontal dorsolatéral G	9/46	2008	7,1	-51 17 29	4100	4,6	-44 17 32
Cx préfrontal dorsolatéral Dt	9/46	412	3,9	55 32 24	4100	4,7	40 36 20
Cx préfrontal ventrolatéral G	45/47	2008	6,4	-48 20 3	4100	6,5	-36 27 -1
Cx préfrontal ventrolatéral Dt	45/47	412	6	48 31 6	4100	4,7	48 30 -12
Gyrus Frontal > G	6/8	2008	5	-36 10 44	4100	4,4	-51 6 40
Gyrus frontal > Dt	6/8	8	3,7	40 14 44	4100	4,8	40 26 47
Pôle frontal G	9/10	2008	4,7	-32 47 16	4100	6,3	-28 52 27
Pôle frontal Dt	9/10				4100	5,8	24 48 20
Gyrus cingulaire antérieur	24/32	2008	6,8	-4 29 32	4100	4,7	-4 32 24
Aire motrice supplémentaire	6	2008	9,5	-4 11 58	4100	4,2	-4 -1 55
Aire prémotrice G	6	2008	6	-48 6 48	4100	4,91	-32 3 55
Aire prémotrice Dt	6	14	4,1	40 3 59	4100	4,1	44 10 51
Cx pariétal postérieur G	7/40	32	4,5	-24 -64 44	226	4	-51 -45 35
Cx pariétal postérieur Dt	7/40				190	5,6	55 64 34
Gyrus temporal médian G	21/22	26	4,2	-55 -31 2	56	3,5	-59 -31 2
Gyrus temporal médian Dt	21/22	6	3,3	51 -31 -5	25	3,1	67 -20 -6
Thalamus G					211	5,4	-12 -11 12
Thalamus Dt					211	5,6	20 -16 8
Nx caudé G		2008	3,8	-4 1 15			
Nx caudé Dt		2008	4,3	24 1 18			

Reprint from Psychiatry Research : Neuroimaging, Royer et al., (173) 170-176, copyright 2009, with permission from Elsevier.

Cx : cortex ; G : gauche ; Dt : droit ; BA : aire de Brodman ; Vx : voxels .

<sup>a</sup> Aires de Brodman.

<sup>b</sup> Nombre de voxels activés.

<sup>c</sup> t-score ( $p < 0,05$ , correction FDR).

<sup>d</sup> Coordonnées de l'institut de neurologie de Montréal en millimètres.

**Tableau 3** Comparaison des augmentations et diminution du signal BOLD entre le groupe de participants schizophrènes et des témoins au cours du test du Hayling. Les coordonnées x, y, z correspondent aux coordonnées stéréotaxiques dans l'espace de Talairach. Trois maxima locaux sont décrits par cluster. Le volume est en voxels.

	Hayling			
	BA <sup>a</sup>	Vx <sup>b</sup>	t <sup>c</sup>	x, y, z <sup>d</sup>
<i>Augmentations du signal BOLD chez les schizophrènes/témoins</i>				
Cx pariétal postérieur Dt	7/40	148	5,3	40 -80 40
Précunéus/Gyrus cingulaire postérieur	23/31	391	5,83	4 -60 36
Cortex orbitofrontal	10	13	3,55	0 52 -4
<i>Diminution du signal BOLD chez les témoins/schizophrènes</i>				
Précuneus		391	8,26	4 -60 36
Cx orbito-frontal	10	13	4	0 52 -4
Gyrus cingulaire postérieur	23/31	391	8	2 -48 22
Insula Dt		8	4,1	36 8 8
Gyrus supra temporal G	22	5	4	-48 -4 0

Cx : cortex ; > : supérieur ; G : gauche ; Dt : droit ; BA : aire de Brodman ; Vx : voxels .

<sup>a</sup> Aires de Broadman.

<sup>b</sup> Nombre de voxels activés.

<sup>c</sup> t-score ( $p < 0,05$ , correction FDR).

<sup>d</sup> Coordonnées de l'institut de neurologie de Montréal en millimètres.

Ainsi le test de Hayling pourrait s'avérer intéressant dans la clinique neuropsychologique de la schizophrénie pour évaluer les perturbations de la fonction inhibitrice.

## Étude en imagerie fonctionnelle

En IRMf (Royer al. [28]), chez les témoins, les régions cérébrales plus activées en condition inhibition qu'en condition initiation sont nombreuses (Tableau 2). Dans l'hémisphère gauche, on observe principalement le gyrus temporal supérieur (BA 22) et le cortex pariétal postérieur (BA 7/40). Le gyrus frontal supérieur, le cortex préfrontal, ventrolatéral et dorsolatéral, l'aire motrice supplémentaire et le gyrus cingulaire antérieur sont activés bilatéralement. Une diminution du signal BOLD est observée bilatéralement dans de nombreuses zones cérébrales (Tableau 3). Chez les schizophrènes, plusieurs zones d'activation sont détectées lors de la passation du Hayling (inhibition > initiation). Un cluster de taille importante est activé bilatéralement (Tableau 2) dans le gyrus frontal supérieur, les aires préfrontales, dorsolatérale et ventrolatérale, l'aire motrice supplémentaire et le gyrus cingulaire antérieur. Le thalamus, le cortex pariétal postérieur et le gyrus temporal médian sont également activés de façon bilatérale. La comparaison inter-groupe en *random effect* montre une activation plus importante chez les schizophrènes dans le précunéus et le cortex pariétal postérieur (BA7/40) (Tableau 3). Aucune diminution du signal BOLD n'est trouvée chez les patients par rapport aux témoins, ni entre les deux conditions du test (Tableau 3).

## Discussion

Nous n'avons pas observé d'hypoactivation chez les schizophrènes. De plus, patients et témoins présentent le même pattern d'activation. Nous retrouvons, comme dans la litté-

rature [5,22,23], des activations principalement au niveau des régions frontales, préfrontales et temporo-pariétales que ce soit chez les patients ou les témoins. Enfin, nous retrouvons une activation du cortex pariétal postérieur. L'inhibition dans le test de Hayling met donc en jeu des activations des régions cérébrales antérieures mais également postérieures en accord avec Collette et Van der Linden [6] et ce pour les deux populations. Si les patterns d'activations sont sensiblement similaires entre patients et témoins, les activations diffèrent d'intensité. Elles sont bilatérales chez les patients au niveau des cortex préfrontal et pariétal (cortex pariétal postérieur), alors qu'elles sont principalement dans l'hémisphère gauche chez les témoins. Glahn et al. [8] dans leur méta-analyse concluent à la prise en compte du réseau pariéto-frontal pour pouvoir approcher la compréhension des anomalies cognitives des schizophrènes. L'activation du cortex pariétal postérieur pourrait se produire pour atteindre un certain niveau de performance mais non en fonction d'un manque d'activation du cortex frontal. Tout comme les résultats comportementaux, l'imagerie amène à prendre en compte une hypothèse attentionnelle. En effet, l'aire pariétale serait commune à différents processus exécutifs (mise à jour, flexibilité et inhibition) et impliquée dans le contrôle de la réponse [19]. Les schizophrènes, face à une tâche sollicitant le contrôle des réponses, pallieraient une perte de ressources cognitives par une plus grande dépense attentionnelle, ce qui conduirait à un recrutement de l'hémisphère droit et des régions pariétales. Ce type de pattern existe dans des situations de déficit cognitif comme les démences débutantes [10]. Pourtant, d'après Callicott et al., une activité cérébrale importante ne garantirait pas de bonnes performances [4,7]. Cet effet compensatoire reflèterait l'utilisation de ressources cognitives générales plutôt que des ressources spécialisées dans une tâche particulière. Les résultats IRMf (cerveau complet) au test de Hayling montre une baisse du signal BOLD chez les témoins mais

pas chez les patients. Ce résultat peut être interprété selon le concept de *resting state* [13,25]. Pour ces auteurs, un niveau d'activité neuronal de base indépendant de la tâche en cours, correspondant à un état de veille conscient serait interrompu lors de comportements à but dirigé. Les baisses du signal BOLD dans les régions orbito-frontales et cingulaires postérieures chez les témoins correspondraient à la «déactivation» du réseau sous-tendant cet état de veille conscient, «déactivation» non retrouvée chez les schizophrènes. Nos résultats paraissent proches de ceux de Rombouts et al. [26] qui notent une baisse de la déactivation dans les démences débutantes et sévères. Or, une augmentation de la charge attentionnelle devrait s'accompagner d'une plus forte déactivation du *resting state* chez les patients. Une possibilité de réponse se retrouve dans les travaux de Garrity et al. [9] pour qui ce réseau de déactivation existerait chez les schizophrènes mais fluctuerait selon les demandes attentionnelles. Ne pas retrouver de déactivation chez les patients peut supposer un niveau de déactivation lors de la partie initiation du test qui nécessiterait déjà des ressources cognitives.

## Remerciement

Cette recherche a bénéficié d'un crédit du ministère de la Recherche (PHRC 2003).

## Références

- [1] Belleville S, Rouleau N, Van Der Linden M. Use of the Hayling task to measure inhibition of prepotent responses in normal aging and Alzheimer's disease. *Brain Cogn* 2006;62(2):113–9.
- [2] Britton PG, Savage RD. A Short Form of the WAIS for used with the Aged. *Br J Psychiatry* 1966;112:417–8.
- [3] Burgess PW, Shallice T. Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* 1996;34:263–73.
- [4] Callicott JH, Egan MF, Mattay VS, et al. Abnormal fMRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:709–19.
- [5] Collette F, Van der Linden M, Delfiore G, et al. The functional anatomy of inhibition processes investigated with the Hayling task. *Neuroimage* 2001;14(2):258–67.
- [6] Collette F, Van der Linden M. Brain imaging of central executive component of working memory. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26(2):105–25.
- [7] Della-Maggiore V, Sekuler AB, Grady CL, et al. Corticolimbic interactions associated with performance on a short-term memory task are modified by age. *J Neurosci* 2000;20:8410–6.
- [8] Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, et al. Beyond hyponfrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2005;25:60–9.
- [9] Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K, et al. Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007;164:450–7.
- [10] Grady CL, McIntosh AR, Beig S, et al. Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2003;23(3):986–93.
- [11] Grant DA, Berg GA. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychol* 1948;38:404–11.
- [12] Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996;153:321–30.
- [13] Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:685–94.
- [14] Hasher L, Zacks RT, May CP. Inhibitory control, circadian arousal, and age. In: Gopher D, Koriat A, editors. *Attention and performance. Cognitive regulation of performance: Interaction of theory and application*, XVIII. Cambridge: MIT Press; 1999. p. 653–75.
- [15] Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13(2):261–76.
- [16] Luria AR. *Les fonctions corticales supérieures de l'Homme*. Paris: Presses Universitaires de France; 1978.
- [17] Marczewski P, Van der Linden M. Déficits cognitifs et fonctionnement frontal chez les patients schizophrènes. In: Van der Linden M, Seron X, Le Gall D, Andres P, editors. *Neuropsychologie des lobes frontaux*. Marseille: Solal; 2001. p. 355–79.
- [18] May CP, Hasher L. Synchrony effects in inhibitory control over thought and action. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1998;24:363–79.
- [19] Menon V, Adleman NE, White CD, et al. Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Hum Brain Mapp* 2001;12:131–43.
- [20] Nathaniel-James DA, Fletcher P, Frith CD. The functional anatomy of verbal initiation and suppression using the Hayling test. *Neuropsychologia* 1997;35:559–66.
- [21] Nathaniel-James DA, Frith CD. The role of the dorsolateral prefrontal cortex: evidence from the effects of contextual constraint in a sentence completion task. *Neuroimage* 2002;16(4):1094–102.
- [22] Norman DA, Shallice T. Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In: *Center for human information processing (CHIP n° 99)*. San Diego: University of California; 1980.
- [23] Norman DA, Shallice T. Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In: Davidson RJ, Schartz GE, Shapiro D, editors. *Consciousness and self-regulation. Advances in research*, 4. New York: Plenum Press; 1986. p. 1–18.
- [24] Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9(1):97–113.
- [25] Raichle ME, MacLeod AM, Abraham ZS, et al. A default of brain function. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98(2):676–82.
- [26] Rombouts SA, Barkhof F, Goekoop R, et al. Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2005;26(4):231–9.
- [27] Rowe EW, Shean G. Card-sort performance and syndromes of schizophrenia. *Genet Soc Gen Psychol Monogr* 1997;123(2):197–209.
- [28] Royer A, Schneider FC, Gosselin A, et al. Brain activation during executive processes in schizophrenia. *Psychiatr Res: Neuroimaging* 2009;173:170–6.
- [29] Seidman LJ, Yurgelun-Todd D, Kremen WS, et al. Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatr* 1994;35:235–46.
- [30] Shallice T. Specific impairments of planning. *Philosophical transactions of the Royal Society of London* 1982; B298: 199–209.
- [31] Shallice T, Burgess P. Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain* 1991;114:727–41.
- [32] Steinberg JL, Devous MD, Paulman RG. Wisconsin card sorting activated regional cerebral blood flow in first break and chronic schizophrenic patients and normal controls. *Schizophr Res* 1996;19:177–87.

- [33] Weinberger DR, Berman KF, Illowsky BP. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: III, A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:609–15.
- [34] Weinberger DR, Berman K, Zec R. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I, Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:114–24.
- [35] Whalley HC, Simonotto E, Flett S, et al. fMRI correlates of state and trait effects in subjects at genetically enhanced risk of schizophrenia. *Brain* 2004;127(3):478–90.
- [36] Widlöcher D, Hardy-Baylé MC. Cognition and control of action in psychopathology. *Eur J Cogn Psychol* 1989;9: 583–615.
- [37] Widlocher D, Hardy-Bayle MC. Exploration des activités cognitives dans la schizophrénie. *Encéphale* 1989;15: 193–6.
- [38] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6): 361–70.
- [39] Zimmerman P, Fimm B. Tests d'évaluation de l'attention (TEA). Würselen: Psytest; 1994.