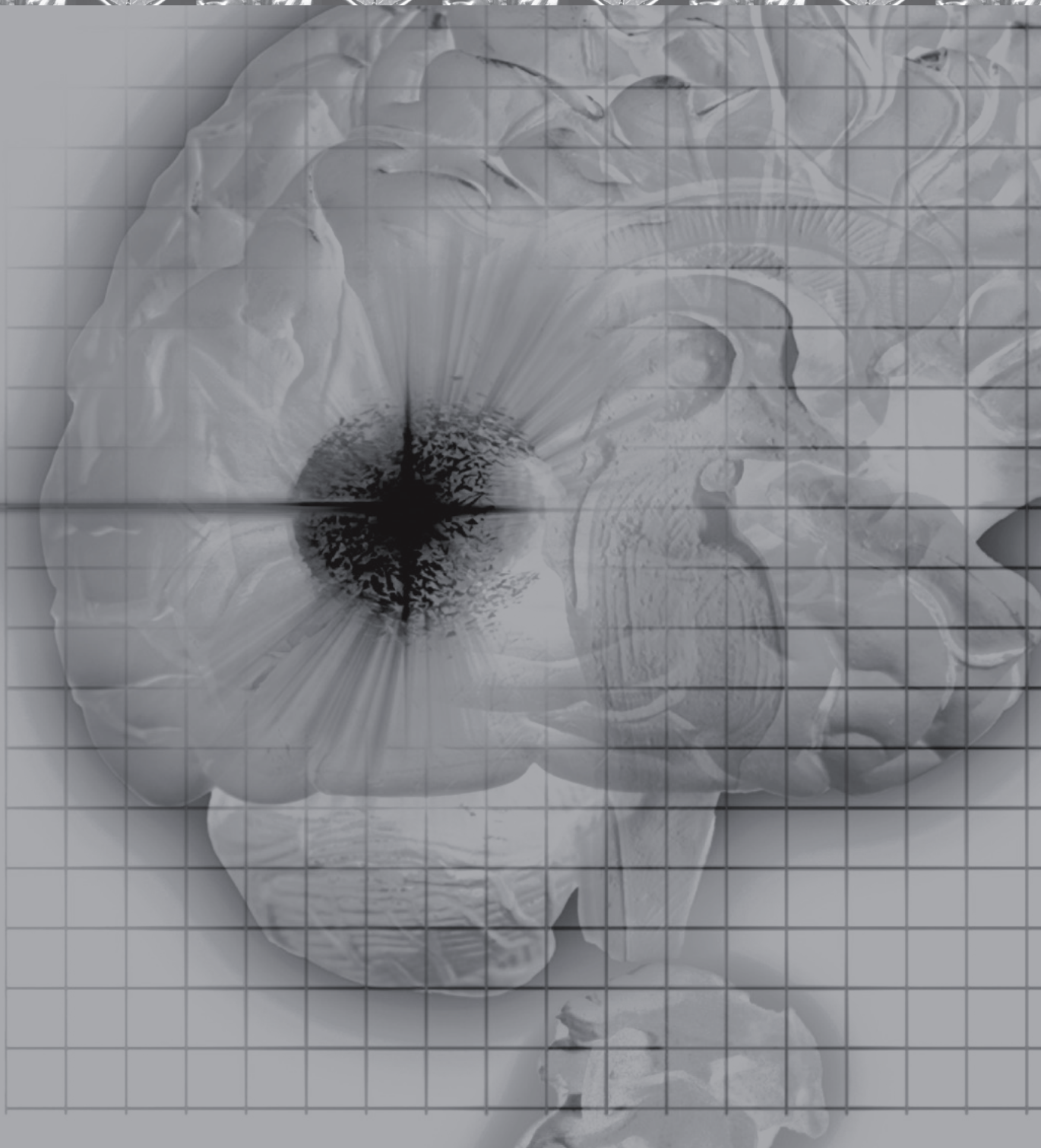
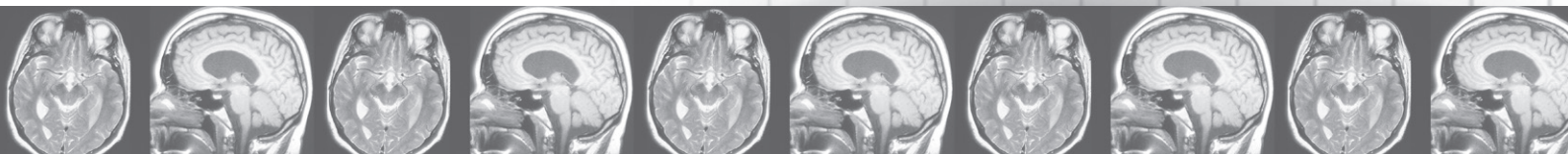


# Comment évaluer la cognition dans la pratique quotidienne?

Claudine Mertens, Firmin Janssen, Bernard Sabbe, Tom Dreesen, Celine Matton, Geertje Steegen, Frans Vandendriessche, Kirsten Catthoor, Frieda Matthys, Martien Wampers





## Table des matières

1. Introduction	4
2. Éléments à prendre en compte dans le cadre de l'évaluation de la cognition chez des patients schizophrènes	4
3. La cognition dans le cadre des essais cliniques	5
4. Evaluation du fonctionnement cognitif dans la pratique clinique	8
RBANS	9
BACS	9
SCoRS ( <i>Schizophrenia Cognition Rating Scale</i> )	10
BCA	10
B-CATS	10
SCIP	10
5. Discussion et conclusion	11

## 1. Introduction

La schizophrénie est une grave maladie psychiatrique invalidante dont la prévalence pour la vie entière est comprise entre 0,6 et 0,8% (1). La symptomatologie est extrêmement hétérogène et englobe généralement une combinaison de symptômes positifs (hallucinations, délires), négatifs (affect aplati, retrait social) et cognitifs (troubles de la pensée abstraite, problèmes d'organisation, etc.). Les options thérapeutiques actuellement disponibles se révèlent particulièrement efficaces pour atténuer les symptômes positifs, mais n'ont qu'une influence minime sur la symptomatologie négative et cognitive (2, 3). Aussi, dans leur quête de nouvelles méthodes de traitement pour la schizophrénie, les chercheurs se concentrent aujourd'hui davantage sur le traitement des symptômes cognitifs et négatifs, lesquels sont liés aux troubles psychosociaux prononcés qui accompagnent souvent la maladie (4-6). À l'heure actuelle, de nombreux essais cliniques utilisent dès lors la neurocognition comme principal critère d'évaluation thérapeutique (7).

Les dysfonctionnements neurocognitifs constituent donc une caractéristique majeure de la psychose schizophrénique. La plupart des patients schizophrènes présentent des déficits majeurs dans différents domaines cognitifs (mémoire de travail, attention, fonctionnement exécutif, etc.). Dans certains de ces domaines, les patients chroniques enregistrent des résultats inférieurs de 1,5 à 2 écarts types par rapport à des témoins sains (8-11). Des déficits cognitifs sévères observés lors d'un premier épisode schizophrénique présageraient une moins bonne observance thérapeutique et un risque accru de récurrence (12, 13). Plusieurs études ont également montré que les déficits cognitifs sont associés à des déficits sociaux et à des performances inférieures dans certains domaines fonctionnels (14, 15).

La pertinence clinique des déficits cognitifs chez les patients schizophrènes est donc indiscutable et la majorité des psychiatres accordent une place importante à la prise en charge de ces déficits dans le plan de traitement (16, 17).

Bien que l'importance des symptômes cognitifs dans le cadre de la psychose schizophrénique soit reconnue, les déficits cognitifs ne sont pas toujours systématiquement évalués dans la pratique clinique et les symptômes cognitifs ne sont pas non plus toujours examinés de façon isolée, indépendamment de la psychopathologie. Même si l'évaluation des déficits cognitifs est encouragée dans de nombreuses directives générales, aucune d'elles ne décrit en détail de quelle manière ni à quelle fréquence ce genre d'évaluation doit être réalisé.

Les conséquences du manque de directives de ce type pour l'évaluation des déficits cognitifs chez les patients schizophrènes dans la pratique clinique quotidienne et l'importance qu'accordent les psychiatres aux troubles cognitifs des individus souffrant de schizophrénie ont été peu étudiées. Green et ses collaborateurs (16) ont tenté d'analyser la manière dont les psychiatres perçoivent les déficits cognitifs des patients schizophrènes en envoyant un questionnaire à 63.295 psychiatres en Europe (Autriche, Belgique, Luxembourg, Danemark, Irlande, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Italie, Norvège, Portugal, Espagne, Suède, Suisse et Pays-Bas), aux États-Unis, au Canada, en Australie et en Nouvelle-Zélande. Le taux de réponse s'est élevé à 4,7% (2.975 répondants).

Les résultats ont montré que l'amélioration des déficits cognitifs est certes jugée importante, mais qu'elle fait partie des trois principaux objectifs thérapeutiques uniquement chez les patients stabilisés. Pour les patients aigus et victimes d'un premier épisode schizophrénique, la prévention des symptômes positifs, la prévention des symptômes extrapyramidaux et la stimulation de l'intégration sociale sont considérées comme prioritaires. 51% des répondants ont déclaré avoir déjà demandé des tests neuropsychologiques pour leurs patients. Seuls 12% ont indiqué que les tests neuropsychologiques faisaient partie du traitement standard des patients schizophrènes. Dans une étude comparable mais de plus petite envergure (61 répondants issus des États-Unis, de France, d'Allemagne,

d'Espagne, d'Australie et de Hong Kong), Belgaid et al. (17) sont parvenus à des résultats similaires et ont en outre constaté que le suivi des déficits cognitifs, le cas échéant, était entrecoupé de longues pauses.

Bien que la plupart des psychiatres inclus dans les deux études précitées soient donc convaincus de l'importance de l'évaluation des déficits cognitifs dans le cadre des affections psychiatriques, et que l'examen du fonctionnement cognitif soit considéré comme un élément essentiel des soins cliniques, l'évaluation des déficits cognitifs s'avère souvent difficile à mettre en place dans la pratique quotidienne. Le manque de directives claires et l'absence de consensus à propos des instruments de mesure idéaux jouent assurément un rôle à cet égard.

## 2. Éléments à prendre en compte dans le cadre de l'évaluation de la cognition chez des patients schizophrènes

Barnett et al. (18) citent un certain nombre de points à prendre en compte lors de l'évaluation de la cognition chez des patients schizophrènes et de la sélection d'un instrument de mesure.

Il y a d'abord plusieurs considérations d'ordre pratique. Ainsi, les patients schizophrènes éprouvent souvent des difficultés à accomplir des tâches neurocognitives, même relativement simples. Une étude réalisée par Harvey et al. (19) sur des patients qui vivaient un premier épisode psychotique a montré que 25% des participants n'avaient pu effectuer aucune catégorie du *Wisconsin Card Sorting Test* (un test couramment utilisé pour évaluer le fonctionnement exécutif) (20). Ce score particulièrement faible peut s'expliquer de diverses manières, comme un manque de motivation ou la non-compréhension ou l'incapacité à retenir les instructions du test, etc.

La capacité à effectuer des tests cognitifs varie fortement d'un patient à l'autre et peut également dépendre de la phase de la maladie dans laquelle se trouve le patient. Ainsi, il est parfois compliqué, voire impossible, de faire

passer des tests à des patients en phase psychotique aiguë. Des symptômes négatifs prononcés ou les effets sédatifs du traitement médicamenteux peuvent aussi compliquer l'évaluation. Si les patients trouvent les tests trop difficiles ou contraignants, ils auront tendance à mettre un terme à leur participation à des études longitudinales entre deux moments de test ou d'arrêter les tests cognitifs à mi-parcours (21, 22). Ce type de situation réduit la puissance statistique des études et peut conduire à une déformation des résultats, puisque les patients qui restent inclus dans l'étude différent peut-être systématiquement des sujets qui abandonnent (23, 24). Evidemment, ce problème peut aussi se poser dans la pratique clinique lorsque l'on souhaite évaluer régulièrement le fonctionnement cognitif de certains patients.

Outre ces considérations pragmatiques, plusieurs éléments théoriques particulièrement importants doivent également être pris en compte. Une évaluation neuropsychologique doit être effectuée au moyen d'instruments de mesure fiables et valides. Or, la fiabilité et la validité d'une multitude d'instruments de mesure neuropsychologiques ont été déterminées sur la base d'essais menés auprès de volontaires en bonne santé ou de patients présentant des lésions neurologiques connues et stables. Un autre point théorique majeur concerne la répétition des mesures au cours des essais cliniques, plus précisément les effets de la pratique et les changements cognitifs normaux et anormaux liés à l'âge. Sur ce plan, les patients schizophrènes peuvent présenter des différences par rapport à la population témoin.

La fiabilité test-retest peut aussi varier sensiblement entre différentes populations, car les performances peuvent être plus cohérentes dans certaines populations que dans d'autres. Les déficits cognitifs des patients schizophrènes sont relativement stables à long terme (24, 25), mais plusieurs éléments indiquent que le fonctionnement cognitif de certains patients peut changer considérablement d'une semaine à l'autre (26). Dès lors, la fiabilité test-retest chez les patients schizophrènes peut s'avérer

inférieure à celle constatée chez les témoins en bonne santé sur lesquels les tests ont été validés. En outre, la stabilité des performances cognitives varie énormément d'un individu à l'autre (27). Si l'on part du principe que cette instabilité reflète, du moins partiellement, les fluctuations réelles de l'état neurophysiologique sous-jacent du patient, cela peut impliquer que des mesures cognitives extrêmement stables ne sont pas suffisamment sensibles pour pouvoir détecter les changements (induits par la médication) au niveau du fonctionnement cognitif.

Tant chez les témoins que chez les patients, la fiabilité test-retest varie en fonction du laps de temps écoulé entre la réalisation des tests. Les coefficients de fiabilité rapportés sont utilisables pour la planification d'essais cliniques uniquement en cas d'adéquation concernant la population étudiée et la durée de l'étude. Ainsi, des mesures rapprochées, par exemple, donneront une estimation de fiabilité plus élevée que des mesures plus espacées. De même, les effets de la pratique seront plus prononcés sur une courte période que sur un intervalle plus long, etc.

En plus de ces éléments psychométriques, les tests cognitifs validés en vue d'une utilisation au sein d'une population schizophrène doivent tenir compte des grandes différences de niveau en termes de fonctionnement cognitif

entre les individus de cette population, allant de patients au fonctionnement neuropsychologique normal à des personnes présentant des déficits évoquant une démence (28, 29). Tant les effets plancher que plafond doivent donc être pris en compte lors de la sélection des tests cognitifs.

### 3. La cognition dans le cadre des essais cliniques

Malgré l'importance des déficits cognitifs dans le cadre de la psychose schizophrénique, on a longtemps déploré l'absence de consensus concernant une « batterie cognitive » permettant d'évaluer de façon standardisée l'influence des antipsychotiques et/ou des interventions psychosociales. Aussi, l'un des principaux objectifs de l'initiative MATRICS (*Measurement And Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) du NIMH (*National Institute of Mental Health*) était de développer une telle batterie de tests cognitifs (30, 31). Le projet MATRICS a permis d'identifier 7 domaines cognitifs dans lesquels les patients schizophrènes présentent souvent de nets déficits (vitesse de traitement, attention/vigilance, mémoire de travail, apprentissage verbal, apprentissage visuel, raisonnement/résolution des problèmes et cognition sociale). Pour évaluer chacun de ces domaines, un ou plusieurs tests neuropsychologiques ont été sélectionnés. Au final, la batterie de tests

**Tableau 1: MATRICS Consensus Cognitive Battery.**

Domaine cognitif	Test neuropsychologique
Vitesse de traitement	<i>Trail making A</i>
	<i>Category fluency</i>
	<i>Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia symbol coding</i>
Attention/vigilance	<i>Continuous performance test-identical pairs</i>
Mémoire de travail	Sous-test <i>Spatial Span</i> de la <i>Wechsler Memory Scale-III</i>
Apprentissage verbal	<i>Letter-number span</i>
Apprentissage visuel	<i>Hopkins Verbal Learning Test-revised</i>
	<i>Brief Visuospatial Memory Test-revised</i>
Raisonnement/résolution des problèmes	Sous-test des labyrinthes de la <i>Neuropsychological assessment Battery</i>
Cognition sociale	Composant « <i>managing emotions</i> » du <i>Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test</i>



MCCB (*MATRICES Consensus Cognitive Battery*) se composait de 10 tests pour 7 domaines cognitifs. Le tableau 1 dresse un aperçu des domaines cognitifs couverts par la MCCB et des tests neuropsychologiques utilisés pour évaluer chacun d'eux.

Les avantages de la MCCB sont notamment la sélection des tests sur la base de leurs caractéristiques psychométriques dans la population schizophrène (plutôt qu'au sein de la population saine), la conormalisation et le fait qu'elle ait été élaborée après consultation de nombreux chercheurs. En d'autres termes, la MCCB réunit les connaissances qui étaient disponibles au moment où la batterie de tests a été développée. Bien que cette batterie soit utilisée à grande échelle, les domaines et processus cognitifs qu'elle couvre peuvent également être évalués à l'aide d'autres instruments, qui présentent chacun des avantages et inconvénients spécifiques par rapport à la MCCB.

Malgré l'emploi fréquent de la MCCB, les recherches visant à identifier de nouveaux tests cognitifs sensibles utilisables dans les essais cliniques se poursuivent. Au cours des dernières phases de l'initiative MATRICS et lors du projet qui a suivi, le CNTRICS (*Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) (32), les scientifiques ont plus particulièrement étudié la possibilité d'inclure des tests issus du domaine des neurosciences cognitives. Cette approche *bottom-up* a pour but de développer des tâches spécialisées qui permettent d'examiner la fonction de systèmes cognitifs spécifiques. Ce type de tâches n'a pas été intégré dans la MCCB, car les chercheurs ont estimé que les qualités psychométriques de cette catégorie de tests n'étaient pas suffisamment documentées et standardisées, et parce qu'aucune donnée normative n'était disponible. Pourtant, un certain nombre d'arguments plaident en faveur de l'inclusion de tests issus des neurosciences cognitives.

Tout d'abord, il est vrai que bon nombre des tests de la MCCB font appel à plusieurs processus cognitifs qui dépendent peut-être de plusieurs

systèmes neuraux ou neurochimiques. Si seuls quelques-uns de ces systèmes sont influencés par un certain traitement, il est possible que cet effet passe inaperçu dans le test global alors qu'il apparaîtrait dans des tâches évaluant spécifiquement un processus cognitif isolé précis. Le fait qu'elles permettent de passer facilement de la recherche animale à la recherche sur l'être humain et vice versa constitue un autre avantage potentiel des tâches issues du domaine des neurosciences cognitives. Dans la mesure où les premières phases du développement d'une médication reposent généralement sur la recherche animale, il peut être avantageux de travailler avec des tâches qui ont des effets psychopharmacologiques parallèles chez différentes espèces (18).

Le projet CNTRICS a permis de formuler 7 critères cruciaux pour utiliser efficacement des tâches issues du domaine des neurosciences cognitives dans des essais cliniques sur des patients schizophrènes. Pour l'instant, le CNTRICS n'a cependant pas encore débouché sur des concepts cliniques répondant de manière valide à ces critères. Ces derniers sont les suivants:

- le construit est facilement mesurable chez les individus;
- le construit présente des déficits chez les patients schizophrènes;
- la tâche est associée à un résultat fonctionnel chez les patients schizophrènes;
- le système cognitif spécifique est compris;
- le réseau neural spécifique est compris;
- il existe un lien avec des systèmes neuraux via la psychopathologie humaine;
- les tâches peuvent être utilisées en neuro-imagerie humaine.

Ces critères impliquent que les tâches susceptibles d'être utilisées doivent avoir une solide base scientifique (autrement dit, elles doivent être étayées par des travaux allant de la recherche fondamentale à des essais cliniques sur des patients schizophrènes), ainsi qu'une forme adaptée leur permettant d'être appliquées/employées tant dans la recherche animale qu'en neuro-

psychologie et en neuro-imagerie humaines. La CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*) disposerait d'une large base scientifique (18).


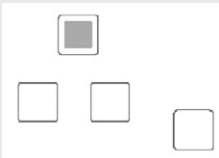
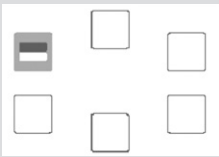



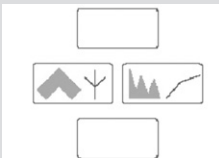

La CANTAB (33) a été développée dans les années 1980 sur la base de paradigmes employés dans la recherche animale sur les corrélats neuraux de la cognition et du comportement, d'une part, et de méthodes utilisées en neuropsychologie cognitive humaine, d'autre part. L'objectif était d'élaborer des tests qui pourraient être utilisés tant chez l'être humain que chez les primates, afin de combiner les connaissances de la neuropsychologie et des neurosciences comportementales. Alors que les tests inclus dans la MCCB ont été sélectionnés sur la base de l'opinion d'experts et de leurs caractéristiques psychométriques au sein de la population schizophrène, chacun des tests de la batterie CANTAB a été choisi pour sa validité neurale, sa valeur translationnelle et sa sensibilité connue aux manipulations pharmacologiques.

La CANTAB englobe 8 tâches neurocognitives (**Tableau 2**) informatisées qui évaluent les 7 domaines cognitifs identifiés par le projet MATRICS. Le caractère non verbal de la majorité des tests fait de la CANTAB un instrument parfaitement adapté aux essais cliniques qui se déroulent à différents endroits et dans différentes langues. En outre, il est possible d'effectuer une comparaison directe avec les variantes des tests réalisés pour les rongeurs, les primates et la neuro-imagerie.

La réalisation des tests de la CANTAB prend environ 60 minutes. La CANTAB présente des qualités et avantages multiples, comme le caractère non verbal de bon nombre des sous-tests, l'exécution standardisée, la facilité d'emploi, la possibilité de faire passer seulement une partie des sous-tests en fonction des besoins cliniques ou de recherche, le degré de difficulté progressivement croissant des exercices qui permet d'éviter des effets plancher et plafond, etc. (34).

Cela dit, on peut aussi émettre de nombreuses réserves à propos de cet instrument. Ainsi, des données standardisées

**Tableau 2: CANTAB (d'après Barnett et al., 2010, voir aussi le site <http://www.cambridgecognition.com/academic-studies/product/cantab-schizophrenia-battery>).**

Domaine MATRICS et test CANTAB correspondant	Description du test	Processus cognitif	Normes disponibles?
Attention/vigilance: traitement rapide d'informations visuelles 	<i>Continuous performance test of sustained attention</i> : les participants observent une série de chiffres apparaissant un à un et réagissent si une séquence prédéterminée de 3 chiffres consécutifs s'affiche (9 minutes).	Détection du signal, attention soutenue, impulsivité	Oui
Mémoire de travail: mémoire de travail spatiale 	Tâche d'apprentissage autodirigé fondée sur le comportement de recherche de nourriture: les sujets recherchent des jetons bleus dans une série de «boîtes» (dont le nombre augmente progressivement de 3 à 8). Le nombre de jetons à trouver est égal au nombre de boîtes. Les sujets cliquent sur les boîtes jusqu'à ce qu'un jeton bleu tombe de l'une d'elles, puis doivent le placer dans une colonne. Ils doivent ensuite chercher le jeton suivant, lequel peut se trouver dans chacune des boîtes initialement vides, mais pas dans une boîte dans laquelle un jeton a déjà été trouvé. Ce processus de recherche est répété jusqu'à ce que tous les jetons aient été retrouvés. Tant l'efficacité que l'utilisation de stratégies heuristiques sont évaluées (10 minutes).	Mémoire de travail/utilisation de stratégies	Oui
Apprentissage visuel: apprentissage d'associations par paires 	Les sujets mémorisent une association entre un objet et un endroit: l'écran comporte 6 boîtes qui s'ouvrent une à une dans un ordre aléatoire. Un symbole figure dans une ou plusieurs boîtes. Les symboles apparaissent ensuite un à un au centre de l'écran et le sujet doit indiquer dans quelle boîte se trouvait chaque symbole (10 minutes).	Apprentissage associatif/mémoire visuelle à court terme	Oui
Vitesse de traitement 	Une boule jaune apparaît à l'écran, soit à un seul endroit (phase 1) soit à un des cinq endroits possibles (phase 2). Les sujets doivent réagir le plus rapidement possible à ce stimulus. Les vitesses de réaction et de mouvement sont mesurées (5 minutes).	Vitesse de traitement, vitesse motrice, attention partagée	Oui
Apprentissage verbal et reconnaissance 	Mémorisation d'une liste de mots. Cette tâche a récemment été ajoutée à la batterie afin de pouvoir comparer la mémoire verbale et non verbale. La reconnaissance différée est évaluée après 20 minutes. Disponible dans plusieurs langues (7 minutes).	Apprentissage verbal, appel et reconnaissance immédiats, reconnaissance différée	Non
Cognition sociale: reconnaissance des émotions 	Dans cette tâche, les stimuli sont des photos de visages exprimant une émotion primaire spécifique (joie, peur, tristesse, surprise, colère et dégoût). Chaque stimulus est présenté pendant 200ms, après quoi les sujets doivent indiquer laquelle des 6 émotions possibles correspond le mieux à l'expression du visage. Cette tâche a récemment été ajoutée à la CANTAB afin de pouvoir mesurer la cognition sociale (12 minutes).	Reconnaissance des émotions, temps de latence décisionnelle	Non
Raisonnement/résolution de problèmes: <i>intra/extra dimensional set shifting</i> 	Test analogue au <i>Wisconsin Card sorting test</i> , qui a pour but d'évaluer la flexibilité cognitive. Les sujets doivent apprendre lequel des 2 stimuli est correct sur la base de leurs caractéristiques. Au cours des premières phases, les stimuli n'ont qu'une seule dimension, puis deux. La règle de classification change pendant le test (7 minutes).	Apprentissage de règles, <i>rule reversal</i> , <i>attentional set shifting</i>	Oui
<i>One-touch stocking of Cambridge</i> 	Tâche de planification visuelle fondée sur le test de la Tour de Londres et du <i>Stockings of Cambridge</i> de la CANTAB. Deux images comportant chacune 3 boules de couleur sont présentées aux sujets. Une ou plusieurs des boules de l'image du bas ne se trouvent pas au même endroit que dans l'image du haut. Les sujets doivent indiquer le nombre de mouvements nécessaires pour que les boules se situent exactement aux mêmes endroits dans les deux images (10 à 12 minutes).	Planification visuelle, raisonnement, impulsivité	Non

ne sont pas disponibles pour tous les sous-tests. La plupart des tests évaluant essentiellement le fonctionnement cognitif visuo-spatial, les conclusions relatives au fonctionnement verbal des patients sont limitées. Une étude a montré que les résultats obtenus à des tests réalisés sur ordinateur peuvent être influencés par le niveau de connaissances informatiques des patients (35). En outre, les résultats obtenus aux sous-tests de la CANTAB semblent très peu correspondre à ceux obtenus aux tests neuropsychologiques «classiques» et l'analyse des composants principaux a montré que les sous-tests de la CANTAB reposent sur d'autres composants que ceux des tests neuropsychologiques traditionnels correspondants. Il n'est dès lors pas aisé d'interpréter les résultats de la CANTAB et de les transposer en concepts, théories et modèles fondés sur des tests neuropsychologiques traditionnels.

De sérieuses questions se posent également concernant la fiabilité test-retest de la CANTAB (34, 36). À cela s'ajoute aussi son coût élevé, qui peut aller de 143 à 20.592 euros en fonction du nombre de tests à effectuer et de la durée d'utilisation. L'annexe A fournit des informations plus détaillées à ce sujet.

La WAIS (*Wechsler Adult Intelligence Scale*) est probablement l'une des échelles les plus employées pour évaluer la cognition/le QI chez les individus sains. La réalisation des tests prend toutefois une centaine de minutes. Dans des groupes de patients schizophrènes, il a été constaté à plusieurs reprises que le QI verbal moyen est supérieur au QI performances moyen (37, 38). Certains chercheurs ont suggéré que cela serait dû au fait que les sous-tests de la WAIS, qui sont moins sensibles à la régression et à la maladie (p. ex., sous-tests évaluant des choses apprises plus tôt, comme les sous-tests «Information» et «Vocabulaire»), évaluent le QIV, tandis que les tests plus sensibles à la détérioration (p. ex., *digit symbol substitution*) évaluent le QIP (39).

Dans une étude de Bilder *et al.* (39), les patients schizophrènes chroniques présentaient un QIP significativement

inférieur à celui des patients victimes d'un premier épisode de schizophrénie, tandis que les deux groupes ne présentaient aucune différence en termes de QIV. La différence établie entre le QIP et le QIV dans l'échelle WAIS-III a été abandonnée dans la WAIS-IV sur la base d'arguments psychométriques. En effet, la distinction entre QIP et QIV reposerait davantage sur la tradition que sur des données d'analyse factorielle, et les deux construits ne désigneraient pas de réelles compétences cognitives, mais représenteraient plutôt des canaux via lesquels l'intelligence s'exprime concrètement (40).

#### **4. Évaluation du fonctionnement cognitif dans la pratique clinique**

Les tests d'évaluation décrits jusqu'à présent sont relativement approfondis et demandent donc du temps pour être effectués. En outre, l'acquisition et l'utilisation de ce type de tests sont souvent très coûteuses. Au vu de ces éléments, la MCCB, la CANTAB et la WAIS sont moins appropriées pour une utilisation dans la pratique clinique quotidienne. Gold *et al.* (41) avancent même que l'absence de tests d'évaluation cognitive courts et simples à effectuer est responsable du manque d'attention dont ont longtemps souffert les déficits cognitifs des patients schizophrènes.

Dans la recherche sur la démence et la maladie d'Alzheimer, le MMSE (*Mini Mental State Examination*) est souvent utilisé pour se faire une idée de la sévérité de l'éventuelle détérioration cognitive. Le MMSE prend peu de temps et peut être pratique chez les patients schizophrènes âgés, mais n'est pas pertinent pour les patients plus jeunes, car il n'est pas suffisamment sensible au sein de cette population.

Dans la littérature, on ne trouve aucun test court et simple comparable recommandé systématiquement pour l'évaluation du fonctionnement cognitif des patients souffrant de schizophrénie. D'après Gold *et al.* (41), le fait que l'évaluation cognitive n'occupe pas une place centrale dans la pratique clinique quotidienne est dû à l'absence d'un instrument de ce type. Les auteurs affirment qu'un instrument de mesure

adapté devrait avoir les caractéristiques suivantes:

- disponibilité de normes pour pouvoir interpréter les données;
- sensibilité éprouvée pour la détection du niveau et de la forme des déficits typiquement observés chez les patients schizophrènes;
- concision et simplicité afin de faciliter la réalisation du test chez les patients présentant des déficits sévères;
- forte corrélation avec des batteries de tests cognitifs plus approfondies;
- fiabilité test-retest démontrée;
- lien avec des aspects importants du résultat fonctionnel;
- indépendance relative vis-à-vis des symptômes positifs de la maladie.

Velligan *et al.* (42) font remarquer que de courtes batteries de tests cognitifs pourraient effectivement faciliter l'évaluation cognitive dans la pratique clinique, mais qu'elles ne pourront jamais livrer les informations détaillées obtenues à l'aide de batteries plus approfondies. Dans la pratique clinique, le choix entre une batterie de tests courte ou longue ne se pose pratiquement jamais, mais plutôt entre une batterie courte et l'absence totale d'évaluation cognitive (41).

La batterie de tests la plus indiquée pour une étude spécifique dépend bien évidemment de l'objet concret et du cadre de l'étude, mais aussi des moyens disponibles. Une longue batterie incluant de nombreux tests augmente le risque de passer à côté de données qui concernent le plus souvent les patients présentant les déficits cognitifs les plus prononcés, ce qui peut nuire à la représentativité des données. Dans bien des situations, la réalisation d'une batterie de tests approfondie est souvent impossible par manque de temps. D'un autre côté, une batterie de tests approfondie permet d'évaluer en détail les performances d'un patient dans plusieurs domaines cognitifs. Par conséquent, si une étude a pour objectif d'évaluer les forces et faiblesses relatives d'un patient dans différents domaines cognitifs, la réalisation d'une batterie de tests approfondie est alors nécessaire. Si, par contre, elle s'intéresse davantage à l'effet d'une intervention sur l'amélioration de la cognition, une évaluation globale



à l'aide d'une batterie de tests limitée peut suffire. Enfin, si une étude porte essentiellement sur un domaine cognitif particulier, la réalisation d'un certain nombre de tests propres à ce domaine, combinée à l'utilisation d'une courte batterie générale, constitue probablement la solution idéale (43).

On peut distinguer au moins deux méthodes permettant de développer un instrument concis d'évaluation cognitive (44-46).

- La première consiste à créer un nouvel ensemble de tests qui permettent d'évaluer tous les domaines neuropsychologiques, ou du moins les plus importants, plus rapidement que des batteries de tests plus approfondies telles que la MCCB ou la WAIS. Cette méthode permet d'élaborer des tests spécifiquement sensibles aux déficits des patients schizophrènes et potentiellement sensibles aux changements induits par un traitement antipsychotique. Elle a notamment été utilisée pour le développement de deux batteries de tests cognitifs couramment utilisées qui sont moins chronophages que les batteries approfondies MCCB, WAIS et CANTAB, à savoir la RBANS (*Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*) (47) et la BACS (*Brief Assessment of Cognition in schizophrenia*) (48). Cette méthode requiert la collecte de grands ensembles de données pour déterminer les normes populationnelles, la fiabilité et la validité des tests inclus.

- La deuxième méthode consiste à sélectionner un nombre restreint de tests standardisés couramment utilisés en neuropsychologie clinique qui permettent d'évaluer de façon limitée différents domaines cognitifs. Avec cette approche, les normes ainsi que les informations relatives à la fiabilité et à la validité des tests inclus sont déjà disponibles. Cette méthode a notamment été employée pour développer la BCA (*Brief Cognitive Assessment*) (42).

## De RBANS

La RBANS est constituée de 10 sous-tests combinés en 5 scores d'indice et 1 score total. Chaque score est exprimé

sous la forme d'un score standard avec une moyenne de 10 et un écart type de 15 sur la base d'une étude de normalisation incluant 540 sujets sains âgés de 20 à 89 ans qui ont été appariés avec l'US Census selon le sexe, l'ethnicité et le niveau de formation.

- L'indice de mémoire inclut la mémorisation d'une liste de 10 mots présentée 4 fois et d'une courte histoire présentée à 2 reprises.
- L'indice linguistique inclut un *confrontation naming test* composé de 10 items et un *category fluency test* de 60 secondes.
- L'indice de construction visuo-spatiale inclut une tâche d'évaluation de l'orientation linéaire et une tâche dans laquelle des figures complexes doivent être copiées.
- L'indice d'attention inclut une tâche de codage et un *digit span test*.
- L'indice de «mémoire différée» inclut le «rappel différé» de l'histoire, des figures complexes et de la liste de mots, ainsi qu'une tâche de reconnaissance dans laquelle le sujet doit reconnaître les 10 mots de la liste parmi une liste de 20 mots.

Il existe deux formes alternatives de la RBANS, contenant des items de test différents, qui présentent les mêmes qualités psychométriques. La RBANS est sensible aux déficits cognitifs que l'on observe généralement chez les patients schizophrènes, présente une forte corrélation avec les mesures de QI standard et est liée à la situation de travail (41, 49). La réalisation des tests de la RBANS prend 25 à 30 minutes.

## BACS

Keefe et al. (48) émettent plusieurs réserves à propos de la RBANS. Ainsi, le livret d'instructions de la RBANS révèle qu'elle a initialement été développée pour les personnes âgées. La difficulté des items est donc essentiellement adaptée aux types de déficits spécifiquement observés dans des pathologies démentielles comme la maladie d'Alzheimer, ce qui peut donner lieu à des effets plafond. La RBANS accorde une attention toute particulière à l'évaluation de la mémoire, du langage et de l'observation visuelle, mais n'inclut aucun test mesurant la motricité, le

fonctionnement exécutif ou la mémoire de travail, trois domaines dans lesquels les patients schizophrènes présentent souvent des déficits.

D'après Keefe et al. (48), ces limites soulignent la nécessité de développer une batterie d'évaluation cognitive spécifique pour la population schizophrène. A l'instar de la RBANS, ce nouvel ensemble de tests doit être portable et pouvoir être réalisé en peu de temps et fréquemment. Il doit être disponible dans différentes versions et ses résultats doivent pouvoir être obtenus rapidement et exprimés sous forme de scores. La BACS est effectivement portable et a été spécialement conçue pour être effectuée par une grande variété de testeurs (infirmiers, neurologues, psychiatres, etc.). Elle couvre les domaines cognitifs connus pour être affectés chez les patients schizophrènes, à savoir la mémoire de travail, la mémoire verbale, la vitesse motrice, l'attention, le fonctionnement exécutif et l'aisance verbale.

Ces domaines sont évalués au moyen des tâches suivantes:

- mémoire verbale: *list learning*;
- mémoire de travail: *digit sequencing*;
- vitesse motrice: *token motor task*;
- aisance verbale: *category instances en controlled oral word association task*;
- attention et vitesse de traitement: *symbol coding*;
- fonctionnement exécutif: *Tower of London*.

La BACS a été spécialement conçue pour détecter les changements induits par le traitement au niveau de la cognition. Elle est disponible dans différentes versions, ce qui permet de limiter les effets de la pratique. Elle est disponible dans 9 langues, prend environ 30 minutes et a été développée dans le but spécifique de faciliter la réalisation des tests et le calcul des scores. Un score total est calculé en additionnant les scores z obtenus sur la base des résultats d'un groupe de référence composé de 400 témoins sains. Ce score total s'est révélé aussi sensible pour la détection de déficits cognitifs qu'une batterie de tests approfondie dont la réalisation prenait 2,5 heures.

Il présentait également une forte corrélation avec le score total obtenu sur la base de la batterie de tests neuropsychologiques utilisée dans l'étude CATIE (50). Le score total de la BACS présente un lien étroit avec les mesures du résultat fonctionnel, comme les aptitudes à vivre de manière autonome, et les mesures du fonctionnement «basées sur les performances» (51). Dans la BACS, l'analyse sur le plan des domaines cognitifs individuels est toutefois minimale.

### **SCoRS (Schizophrenia Cognition Rating Scale)**

La SCoRS (52) mesure le fonctionnement cognitif des patients schizophrènes au moyen de 18 items évalués en posant des questions au patient, ainsi qu'à un informateur proche du patient. Chaque item évalue des déficits cognitifs spécifiques et leur influence potentielle sur le fonctionnement quotidien. En plus d'un score par item, un score global est également calculé.

Les items de la SCoRS ont été élaborés de manière à évaluer le fonctionnement dans des domaines dans lesquels les patients schizophrènes présentent souvent des déficits, à savoir l'attention, la mémoire, le raisonnement, la résolution des problèmes, la mémoire de travail, la production linguistique et les aptitudes motrices. Ils incluent notamment les questions suivantes: «*Eprouvez-vous des difficultés à vous souvenir des noms des gens que vous connaissez?*» et «*Eprouvez-vous des difficultés à suivre un programme télévisé?*».

En tout, la SCoRS comporte 3 évaluations: un entretien avec le patient, un entretien avec un informateur du patient (membre de la famille, ami, travailleur social, etc.) et une évaluation par la personne qui conduit les entretiens avec le patient et l'informateur. La réalisation de chaque entretien prend environ 12 minutes, plus 1 à 2 minutes supplémentaires pour calculer les scores. Les scores globaux obtenus à la SCoRS se sont avérés présenter une forte corrélation avec les résultats enregistrés lors d'une batterie de tests cognitifs et des mesures du fonctionnement quotidien.

Même si les RBANS et BACS prennent nettement moins de temps que les MCCB, CANTAB et WAIS, leur réalisation prend toujours au moins une demi-heure. La SCoRS nécessite de trouver, pour chaque patient, un informateur qui l'observe régulièrement sous peine de passer à côté d'informations cruciales. Or, au sein de la population schizophrène, ce n'est pas toujours évident. Ces instruments sont dès lors moins adaptés à une utilisation dans la pratique quotidienne. Des tests plus courts ne nécessitant que la présence du patient pourraient encourager l'évaluation et le suivi réguliers du fonctionnement cognitif des patients schizophrènes. C'est pourquoi de courts tests d'évaluation cognitive d'une durée comprise entre 10 et 15 minutes, parmi lesquels la BCA (*Brief Cognitive Assessment*) (42), le B-CATS (*Brief Cognitive Assessment Tool for Schizophrenia*) (53) et la SCIP (*Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry*) (54), ont été développés récemment. Le score obtenu à ces instruments présente généralement une forte corrélation avec celui obtenu dans des batteries de tests plus approfondies et avec des échelles d'évaluation du résultat fonctionnel (43, 55).

### **BCA**

Le développement de la BCA reposait sur plusieurs principes, notamment le fait que la batterie devait être très succincte. Le temps total nécessaire à la mise en place, à la réalisation des tests et au calcul des scores pouvait s'élever à 15 minutes maximum. Les tests inclus devaient être simples à réaliser, les scores faciles à calculer et les résultats significatifs pour des cliniciens n'ayant pas de formation en neuropsychologie. La batterie doit évaluer chacun des domaines cognitifs affectés chez les patients schizophrènes, à savoir le fonctionnement exécutif, la mémoire, l'attention et la vitesse de traitement. Les tests sélectionnés doivent par ailleurs être sensibles aux changements induits par le traitement médicamenteux. Enfin, il doit être démontré que ces tests sont associés à un résultat fonctionnel.

La BCA se compose de 3 tests standard: le test d'aisance verbale (lettres et

catégories), les tests *Trail Making A* et *B*, et le *Hopkins Verbal Learning test* (56, 57). Le *Hopkins Verbal Learning test* et le test d'aisance verbale existent dans différentes versions, ce qui permet de réduire les effets de la pratique. Les tests *Trail Making A* et *B* sont soumis à des droits d'auteur et doivent être achetés. Hormis un chronomètre, la réalisation de la BCA ne nécessite aucun équipement particulier. Les scores reflètent le nombre de réponses correctes ou le temps nécessaire pour accomplir une tâche. Ces concepts sont faciles à comprendre, y compris pour les cliniciens sans formation en neuropsychologie. Des normes sont disponibles, le cas échéant, selon l'âge, le sexe et le niveau de formation, ce qui permet de comparer les performances d'un individu à celles de son groupe de référence. Il a été démontré que chaque test est sensible aux changements cognitifs et associé à un résultat fonctionnel (14, 58, 2, 59-61). Les modifications du fonctionnement cognitif des patients au fil du temps peuvent être interprétées en fonction des normes.

### **B-CATS**

Le B-CATS présente de fortes similitudes avec la BCA. Sur la base de la corrélation des scores de sous-tests de batteries approfondies avec le score total obtenu à ces batteries de tests, Hurford *et al.* (53) ont sélectionné 3 tests (*Trail Making B*, *Category Fluency* et *Digit Symbol Substitution Test*) pour élaborer une courte batterie de tests cognitifs dont la réalisation prend environ 10 à 12 minutes.

### **SCIP**

La SCIP (54) est un instrument de mesure regroupant 5 sous-tests qui permettent d'évaluer rapidement 5 domaines cognitifs. La réalisation de ces tests prend environ un quart d'heure et ne nécessite aucun équipement particulier. Cette échelle existe en 3 versions différentes, ce qui facilite la réalisation répétée des tests, et couvre les domaines et tests ci-dessous:

- *Verbal Learning Test - Immediate*: liste de 10 mots présentée à 3 reprises. À chaque fois, le sujet indique le nombre de mots qu'il a retenus;

- *Verbal Learning Test - Delayed*: rappel différé de la liste de 10 mots;
- *Working Memory Test*: parmi 8 combinaisons de 3 consonnes, 2 combinaisons doivent à chaque fois être reproduites après un délai de 0, 3, 9 ou 18s avec «*backward counting distraction*»;
- *Verbal Fluency Test*: 2 épreuves de 30 secondes chacune, au cours desquelles le sujet doit formuler un maximum de mots commençant par une certaine lettre de l'alphabet en respectant des règles spécifiques;
- *Processing Speed*: tâche dans le cadre de laquelle le sujet a 30 secondes

pour convertir 6 lettres de l'alphabet dans leur code morse correspondant en indiquant ce dernier dans des cases situées sous une séquence aléatoire de ces 6 lettres.

### 5. Discussion et conclusion

Bien que les déficits cognitifs soient une caractéristique majeure de la psychose schizophrénique, on en sait peu sur la mesure et la manière dont les troubles cognitifs des patients schizophrènes sont évalués et suivis dans la pratique quotidienne. Les informations limitées dont nous disposons donnent

à penser que les déficits cognitifs sont rarement évalués de façon systématique dans la pratique quotidienne. Le fait qu'il n'existe aucune directive claire à ce sujet joue assurément un rôle à cet égard.

La WAIS a longtemps été l'instrument le plus utilisé pour évaluer le fonctionnement cognitif. L'introduction de la MCCB a donné une nouvelle impulsion majeure à la recherche sur la cognition dans le cadre de la psychose schizophrénique. Non seulement la MCCB a donné lieu à de nombreuses études, mais elle a aussi conduit au

**Tableau 3: Tests neuropsychologiques fréquemment utilisés pour évaluer les différents domaines cognitifs.**

Domaine cognitif	Test	Durée	Caractère verbal?	Prix
Attention/vigilance	<i>Continuous Performance Test (CPT)</i>	Il existe plusieurs versions du CPT avec des tâches et des durées différentes.	Non	Ex. CPT 3 (MHS) utilisation illimitée: ± 1.600 USD, CPT 2 (Psychpress) 1.430 USD
Fonctionnement exécutif	<i>Wisconsin Card sorting test (WCST)</i>		Non	Version informatique: 840 EUR, kit d'introduction version manuelle: 256 EUR (50 formulaires d'évaluation inclus), formulaires d'évaluation supplémentaires: 73 EUR pour 25 exemplaires
Vitesse de traitement	<i>Trail Making A et B</i>	Quelques minutes	Non	60 USD pour 100 tests
	Tâche d'aisance verbale (catégories et/ou lettres)	Quelques minutes	Oui	Ex. Kit Hogrefe avec test d'aisance du maniement des mots et des figures: 208 EUR (50 formulaires d'évaluation inclus), formulaires d'évaluation supplémentaires: 50 EUR pour 50 exemplaires
	Substitution/codage de symboles (WAIS)	90 secondes	Non	Kit complet WAIS: 1.725 EUR (25 formulaires d'évaluation inclus), formulaires d'évaluation supplémentaires: 146 EUR pour 25 exemplaires
Mémoire de travail	Séries de chiffres de la WAIS		Non	Le test de substitution des symboles nécessite un formulaire de réponse complémentaire 125 EUR pour 25 exemplaires
	<i>Letter-number sequencing</i> de la WAIS		Non	
Apprentissage verbal	Mémorisation d'une liste de mots comme dans le <i>Rey Auditory Verbal learning Test (RAVLT)</i> , <i>Hopkins Verbal Learning Test (HVLT)</i> , etc.		Oui	Kit complet pour test d'apprentissage verbal et de mémoire (Pearson): 348 EUR, formulaires d'évaluation supplémentaires: 70 EUR pour 25 exemplaires
Apprentissage visuel	<i>Brief visuospatial memory test-revised</i>	45 minutes ( <i>delayed recall interval</i> inclus)	Non	300 USD (matériel + 25 formulaires d'évaluation), formulaires d'évaluation supplémentaires: 74 USD pour 25 exemplaires
Cognition sociale	<i>Faux pas-test</i>	15 à 20 minutes	Oui	Gratuit. Voir <a href="http://www.anneliesspek.nl/pagina27a.html">http://www.anneliesspek.nl/pagina27a.html</a>

développement du projet CNTRICS et de toute une série d'autres batteries de tests plus ou moins approfondies. Une publication récente de Bakkour et al. (62) révèle que la MCCB a été la batterie cognitive la plus employée dans les essais cliniques réalisés entre 2000 et 2012, suivie par la BACS.

Pour l'évaluation systématique des déficits cognitifs des patients schizophrènes dans le cadre de leur traitement, l'introduction de batteries de tests approfondies comme la MCCB peut avoir un effet décourageant. En effet, le temps et les moyens nécessaires à la réalisation de longues batteries de tests font souvent défaut dans le contexte clinique.

Si le temps et les moyens disponibles sont suffisants pour procéder à une évaluation cognitive détaillée, il semble indiqué d'opter pour la MCCB compte tenu de sa solide base scientifique. Pour l'instant, cette batterie de tests n'existe toutefois pas en version française ou néerlandaise, ce qui complique naturellement son utilisation en Belgique. La majorité des tests de la MCCB ne reposent certes pas sur le langage, mais comme déjà indiqué, il n'en va pas de même pour tous les sous-tests. L'utilisation de la MCCB a également un coût non négligeable:

l'achat du kit MCCB (en ce compris les formulaires de réponses pour 25 tests) coûte 1.275 dollars, auxquels il faut ajouter 510 dollars pour chaque lot de 25 formulaires supplémentaires.

En cas d'intérêt pour des déficits potentiels dans un ou plusieurs domaines cognitifs spécifiques, on peut sélectionner un test particulier pour ces domaines. Dans le tableau 3, un ou plusieurs tests fréquemment utilisés sont proposés pour chacun des domaines cognitifs de la MCCB. En combinant certains tests de manière ciblée, il est possible d'obtenir l'une des plus courtes batteries de tests (**Tableau 3**) (p. ex., les tests *Trail Making A* et B, une tâche d'aisance verbale et le *Hopkins Verbal Learning Test* forment ensemble la BCA).

D'après le DSM V, si l'évaluation cognitive doit (obligatoirement) être limitée au strict minimum, le test le plus indiqué est la substitution/le codage de symboles.

Comme le montre le tableau 3, une évaluation cognitive, même limitée, a un coût non négligeable. Même si l'évaluation cognitive s'en tient au strict minimum, à savoir à la réalisation du test de substitution de symboles, l'équipe en charge de l'évalua-

tion doit malgré tout être en possession de la WAIS et acheter un formulaire de réponse spécial pour chaque patient. En plus du coût du matériel de test, il faut également tenir compte du temps consacré, par un psychologue par exemple, pour faire passer les tests. Le coût élevé de l'évaluation cognitive constitue indéniablement un frein à sa systématisation chez les patients schizophrènes.

Néanmoins, compte tenu de la place centrale qu'occupent les déficits cognitifs dans la pathologie schizophrénique et de leur lien étroit avec pratiquement tous les aspects du fonctionnement social, une évaluation cognitive régulière des patients schizophrènes est indispensable pour pouvoir jauger leurs facultés et leur proposer un programme de traitement adapté à leurs capacités individuelles afin d'obtenir le meilleur résultat possible. La création d'un contexte dans lequel l'évaluation cognitive serait stimulée, par exemple via le remboursement des tests cognitifs, pourrait livrer une contribution majeure dans cette optique.

### Annexe A: Coût de la CANTAB en fonction du nombre de tests et de la durée d'utilisation.

Nombre de tests	1 Test	2 Tests	3 Tests	4 Tests	5 Tests	6 Tests	7 Tests	8 Tests
Durée								
1 mois	€143	€215	€257	€286	€300	€315	€329	€143
1 an	€1.430	€2.145	€2.574	€2.860	€3.003	€3.146	€3.289	€3.432
2 ans	€2.431	€3.647	€4.376	€4.862	€5.105	€5.348	€5.591	€5.834
3 ans	€3.289	€4.934	€5.920	€6.578	€6.907	€7.236	€7.565	€7.894
4 ans	€4.147	€6.221	€7.465	€8.294	€8.709	€9.123	€9.538	€9.953
5 ans	€5.005	€7.508	€9.009	€10.010	€10.511	€11.011	€11.512	€12.012
6 ans	€5.863	€8.795	€10.553	€11.726	€12.312	€12.899	€13.485	€14.071
7 ans	€6.721	€10.082	€12.098	€13.442	€14.114	€14.786	€15.458	€16.130
8 ans	€7.436	€11.154	€13.385	€14.872	€15.616	€16.359	€17.103	€17.846
9 ans	€8.008	€12.012	€14.414	€16.016	€16.817	€17.618	€18.418	€19.219
10 ans	€8.580	€12.870	€15.444	€17.160	€18.018	€18.876	€19.734	€20.592



## Referenties

1. <https://www.zorg-en-gezondheid.be/Cijfers/Zorgaanbod-en-verlening/Artsen/Chronische-aandoeningen--incidentie-en-prevalentie/>
2. Harvey P, Keefe R. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *American Journal of Psychiatry* 2001;158:176-84.
3. Kirkpatrick B, Fenton W, Carpenter W, Marder S. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin* 2006;32:214-9.
4. Milev P, Ho B, Arndt S, Andreasen N. Predictive value of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *American Journal of Psychiatry* 2005;162:495-506.
5. Mohamed S, Rosenheck R, Swartz M, et al. Relationship of cognition and psychopathology to functional impairment in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2008;165:978-87.
6. Perlick D, Rosenheck R, Kaczynski R, Bingham S, Collins J. Association of symptomatology and cognitive deficits to functional capacity in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2008;99:192-9.
7. Keefe R, Buchanan R, Marder S, et al. Clinical trials of potential cognitive-enhancing drugs in schizophrenia: what have we learned so far? *Schizophrenia Bulletin* 2013;39:417-43.
8. Saykin A, Gur RC, Gur RE, et al. *Archives of General Psychiatry* 1991;48:618-24.
9. Keefe R. The contribution of neuropsychology to psychiatry. *American Journal of Psychiatry* 1995;152:6-15.
10. Harvey P, Keefe R. Cognitive impairment in schizophrenia and implications of atypical neuroleptic treatment. *CNS Spectrums* 1997;2:1-11.
11. Heinrichs R, Zakzanis K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:426/445.
12. Burton S. Strategies for improving adherence to second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia by increasing ease of use. *Journal of Psychiatric Practice* 2005;11:369-78.
13. Prouteau A, Verdoux H, Briand C, et al. Cognitive predictors of psychosocial functioning in schizophrenia: a follow-up study of subjects participating in a rehabilitation program. *Schizophrenia Research* 2005;77:343-53.
14. Green M. What are the functional correlates of neurocognitive deficits in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1996;153:321-30.
15. Bryson G, Bell M. Initial and final work performance in schizophrenia: cognitive and symptom predictors. *Journal of Nervous and Mental Disease* 2003;191:87-92.
16. Green M, Barnes T, Danion J, et al. The FOCIS international survey on psychiatrists' opinions on cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2005;74:253-61.
17. Belgaid W, Samp J, Vimont A, et al. Routine clinical assessment of cognitive functioning in schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2014;24:133-41.
18. Barnett J, Robbins T, Leeson V, et al. Assessing cognitive function in clinical trials of schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Review* 2010;34:1161-77.
19. Harvey P, Rabinowitz J, Eerdeken M, Davidson M. Treatment of cognitive impairment in early psychosis: a comparison of risperidone and haloperidol in a large long-term trial. *American Journal of Psychiatry* 2005;162: 1888-95.
20. Lecompte D, De Bleeker E, Janssen F, et al. Executive functions. *Neurone* 2006;11(7):1-8.
21. Barnett J, Croudace C, Jaycock S, et al. Improvement and decline of cognitive function in schizophrenia over one year: a longitudinal investigation using latent growth modeling. *BMC Psychiatry* 2007;7:16-26.
22. Keefe R, Harvey P. Implementation considerations for multisite clinical trials with cognitive neuroscience tasks. *Schizophrenia Bulletin* 2008;34:656-63.
23. Leon A. Implications of clinical trial design on sample size requirements. *Schizophrenia Bulletin* 2008;34:664-9.
24. Kurtz M. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophrenia Research* 2005;74:15-26.
25. Rund B. A review of longitudinal studies of cognitive functioning in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin* 1998;24:425-35.
26. Beglinger L, Ahmed S, Derby M, et al. Neuropsychological practice effects and change detection in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2003;62:191-4.
27. Conway Greig T, Nicholls S, Wexler B, Bell M. Test-retest stability of neuropsychological testing and individual differences in variability in schizophrenia outpatients. *Psychiatry Research* 2004;129:241-7.
28. Goldstein G. Neurobehavioral heterogeneity in schizophrenia. *Archives of Clinical Neuropsychology* 1994;9:265-75.
29. Kremer W, Seidman L, Faraone S, Toomley R, Tsuang, M. The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 2000;109:743-52.
30. Nuechterlein K, Green M, Kern R, et al. The MATRICES consensus cognitive battery, part 1: test selection, reliability and validity. *American Journal of Psychiatry* 2008;165:203-13.
31. Kern R, Nuechterlein K, Green M, et al. The MATRICES consensus cognitive battery, part 2: co-norming and standardization. *American Journal of Psychiatry* 2008;165:214-20.
32. <http://cntrics.ucdavis.edu/>
33. <http://www.cambridgecognition.com/academic-studies/product/cantab-schizophrenia-battery>
34. Levaux M, Potvin S, Sepelhy A, et al. Computerized assessment of cognition in schizophrenia: Promises and pitfalls of CANTAB. *European Psychiatry* 2007;22:104-15.
35. Iverson G, Brooks B, Ashton V, Johanson L, Gualtieri C. Does familiarity with computers affect computerized neuropsychological test performance? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2009;31:594-604.
36. Smith P, Need A, Cirulli E, Chiba-Falek O, Attix D. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2013;35: 319-28.
37. Cullari S. WAIS verbal and performance IQ for a psychiatric population. *Psychological Reports* 1985;57:1169-70.
38. Pernicano K. Score differences in WAIS-R scatter for schizophrenics, depressives and personality disorders: A preliminary analysis. *Psychological Reports* 1986;59:339-43.
39. Bilder R, Lipschutz-Broch L, Reiter G, et al. Intellectual deficits in first-episode schizophrenia: evidence for progressive deterioration. *Schizophrenia Bulletin* 1992;18:437-48.
40. Bastiaens T, Panis M, Sebreghs B. Een nieuwe intelligentietest: de Wechsler Adult Intelligence Scale-IV-NL. *Tijdschrift voor Klinische Psychologie* 2013;43:177-86.
41. Gold J, Queern C, Iannone V, Buchanan R. Repeatable battery for the assessment of Neuropsychological status as a screening test in schizophrenia, I: Sensitivity, reliability and validity. *American Journal of Psychiatry* 1999;156:1944-50.
42. Velligan D, DiCocco M, Bow-Thomas C, et al. A brief cognitive assessment for use with schizophrenia patients in community clinics. *Schizophrenia Research* 2004;71:273-83.
43. Kraus M, Keefe R. Cognition as an outcome measure in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2007;191(Suppl 501):s46-s51.
44. Gold J. Brief assessment of cognitive function in schizophrenia, 2002. 42nd NCDEU Meeting, Boca Raton, FL.
45. Harvey P. Brief assessment of cognitive function in schizophrenia, 2002. 42nd NCDEU Meeting, Boca Raton, FL.
46. Keefe R. The evaluation of cognitive dysfunction. *Encephale* 2002;28:s11-s13.
47. Randolph C. Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status. *Psychological* 1998, San Antonio.

48. Keefe R, Goldberg T, Harvey P, et al. The brief assessment of cognition in schizophrenia: reliability, sensitivity and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophrenia Research* 2004;68:283-97.
49. Hobart M, Goldberg R, Bartko J, Gold J. Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status as a screening test in schizophrenia, II: convergent/discriminant validity and diagnostic group comparisons. *American Journal of psychiatry* 1999;156:1951-7.
50. Keefe R, Sweeney J, Gu H, et al. Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized double-blind 52-week comparison. *American Journal of psychiatry* 2007;164:1061-71.
51. Keefe R, Poe M, Walker T, Harvey P. The relationship of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) to functional capacity and real-world functional outcome. *Journal of Clinical and experimental Neuropsychology* 2006;28:260-9.
52. Keefe R, Poe M, Walker T, Kang J, Harvey P. The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. *American Journal of psychiatry* 2006;163:426-32.
53. Hurford I, Marder S, Keefe R, Reise S, Bilder R. A Brief Cognitive Assessment tool for Schizophrenia: construction of a tool for clinicians. *Schizophrenia Bulletin* 2011;37:538-45.
54. Purdon S. The Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP): Administration Manual and Normative Data, 2005. PNL Inc, Edmonton, Alberta, [spurdon@ualberta.ca](mailto:spurdon@ualberta.ca)
55. Cuesta M, Pino O, Guilera G, et al. Brief cognitive assessment instruments in schizophrenia and bipolar patients and healthy control subjects: a comparison study between the brief cognitive assessment tool for schizophrenia (B-CATS) and the screen for cognitive impairment in psychiatry (SCIP). *Schizophrenia Research* 2011;130:137-42.
56. Lezak M. *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, 1995. New York, NY.
57. Brandt J. The Hopkins Verbal learning test; development of a new verbal learning test with six equivalent forms. *Clin Lab Neuropsychol* 1991;5:125-42.
58. Meltzer H, McGurk S. The effects of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1999;25:233-55.
59. Velligan D, Bow-Thomas C, Mahurin R, Miller A, Halgunseth L. Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in schizophrenia. *Journal of nervous and mental Disease* 2000;188:518-24.
60. Velligan D, Newcomer J, Pultz J, et al. Does cognitive function improve with quetiapine in comparison with haloperidol? *Schizophrenia Research* 2002;53:239-48.
61. Purdon S, Malla A, Labelle A, Lit W. Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol. *Journal of Psychiatry & neuroscience* 2001;26:137-49.
62. Bakkour N, Samp J, Akhras K, et al. Systematic review of appropriate cognitive assessment instruments used in clinical trials of schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychiatry Research* 2014;216:293-302.

The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is performed in scientific collaboration with the Janssen Academy.



