

La remédiation cognitive dans le cadre de la psychose schizophrénique

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

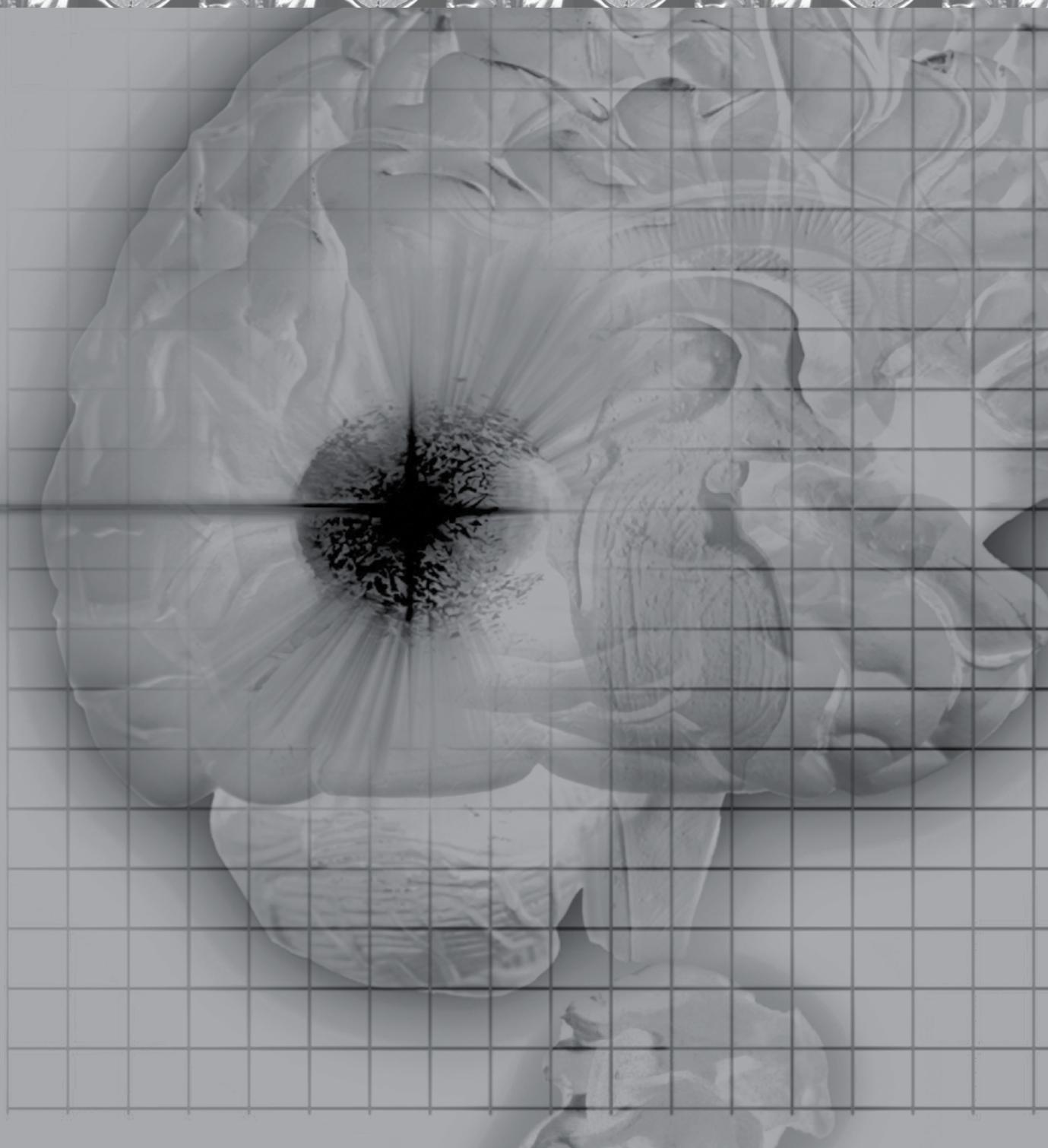
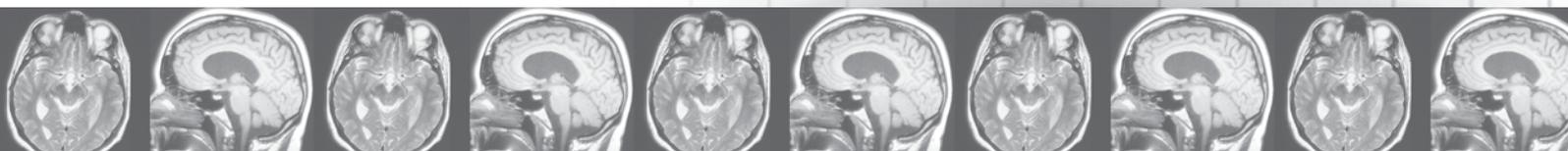


Table des matières

1.	Introduction	3
2.	La neuroplasticité	3
3.	Les principes de la remédiation cognitive	3
4.	Exemples de programmes structurés de remédiation cognitive	5
5.	La remédiation cognitive fonctionne-t-elle?	7
5.1.	La remédiation cognitive chez les patients victimes d'un premier épisode psychotique	7
5.2.	La remédiation cognitive en phase prodromique	8
6.	Les facteurs prédictifs d'une réponse positive à la remédiation cognitive	8
7.	Neuro-imagerie et remédiation cognitive?	9
8.	Le rôle des antipsychotiques dans le cadre du traitement des déficits cognitifs	9
9.	Conclusion	10

1. Introduction

Les déficits cognitifs constituent une caractéristique importante et stable de la psychose schizophrénique et sont clairement présents à chaque phase de la maladie. Ces déficits apparaissent dans différents domaines neurocognitifs tels que l'attention, la mémoire (de travail), la résolution de problèmes, la vitesse de traitement, etc. (1,2). Généralement, les prestations des patients schizophrènes dans ces domaines se situent 1 à 3 écarts-types sous la moyenne du groupe de référence. Des déficits sont également rapportés sur le plan de la cognition sociale, notamment au niveau de la reconnaissance des émotions, de la détection et de l'interprétation des indices sociaux, de la théorie de l'esprit et de l'attribution causale des événements (3).

La recherche a mis en évidence à plusieurs reprises l'existence d'un lien entre les résultats obtenus par les patients lors de tâches (neuro)cognitives et différents critères d'évaluation fonctionnels, tels que la progression dans le cadre de programmes de rééducation, au niveau du fonctionnement quotidien, du fonctionnement en société, etc. (4, 5). Ce constat a encouragé les chercheurs à étudier les possibilités de corriger les déficits cognitifs des individus souffrant de schizophrénie, dans l'espoir d'améliorer également leur état fonctionnel.

Lors d'une réunion du *Cognitive Remediation Experts Group* (2010), la remédiation cognitive destinée aux patients schizophrènes a été définie comme suit: «*A behavioral training based intervention that aims to improve cognitive processes (attention, memory, executive function, social cognition or meta-cognition) with the goal of durability and generalization*» (6).

En 2012, la définition a été modifiée comme suit: «*An intervention targeting cognitive deficits using scientific principles of learning with the ultimate goal of improving functional outcomes. It's effectiveness is enhanced in a context (formal or informal) that provides support and opportunity for improving everyday functioning*» (7).

2. La neuroplasticité

La capacité du cerveau à modifier sa structure en fonction des expériences vécues est appelée «neuroplasticité». Ce terme suggère que le cerveau est considéré comme un organisme «plastique», «malléable», subissant des réorganisations et des modifications permanentes (8). La première preuve de l'existence d'une telle

neuroplasticité a été fournie dans le cadre de recherches menées sur des animaux. Celles-ci ont permis de démontrer que les processus d'apprentissage induisaient des changements au niveau de l'organisation corticale et de l'interaction entre les différentes zones cérébrales (9). Cette preuve que les apprentissages et expériences peuvent induire des processus cognitifs à un niveau neurobiologique de base a poussé les chercheurs à rechercher des moyens d'influencer le fonctionnement du cerveau. C'est ainsi qu'est né le domaine de la remédiation cognitive. La première étude a été menée sur des personnes victimes d'un AVC ou d'un traumatisme cérébral. Par le biais d'exercices, celles-ci sont parvenues à améliorer leur fonctionnement dans les domaines touchés. Sur la base de telles observations, des principes de fonctionnement ont peu à peu été formulés. Partant de la neuroplasticité, ces principes peuvent être utilisés pour améliorer le fonctionnement de patients atteints de diverses pathologies dans certains domaines cognitifs.

3. Les principes de la remédiation cognitive

Les programmes de traitement regroupés sous la dénomination «remédiation cognitive» (RC) peuvent être très divers, allant de la résolution de sudokus à des logiciels spécialisés axés sur l'amélioration des performances dans des domaines cognitifs spécifiques. Certains programmes de RC sont suivis par le patient seul, d'autres avec l'aide d'un coach ou thérapeute et d'autres encore le sont en groupe. Certains programmes portent exclusivement sur la neurocognition, d'autres sur la cognition sociale et d'autres encore combinent ces deux aspects. Bien qu'il existe des différences importantes entre les différents programmes de RC, bon nombre d'entre eux reposent sur un certain nombre de principes communs, sans que ceux-ci ne soient tous réunis dans chaque programme (10).

La plupart des approches de RC destinées aux patients schizophrènes recourent d'une manière ou d'une autre à l'entraînement stratégique (*strategic training*) et/ou à des exercices de répétition (*drill and practice*). L'entraînement stratégique permet aux patients d'acquérir de nouvelles stratégies afin de résoudre leurs problèmes cognitifs et d'améliorer leurs prestations. Les moyens mnémotechniques font notamment partie de cet apprentissage. L'entraînement stratégique est souvent combiné à des exercices de répétition, dans le cadre desquels un problème ou exercice est soumis au patient jusqu'à ce qu'un niveau de

performance déterminé soit atteint. Les capacités cognitives étant différentes selon chaque individu, le niveau à atteindre est défini au cas par cas. Kurtz (6) distingue à cet égard «l'approche restauratrice» (exercices de répétition), «l'approche compensatoire» (entraînement stratégique) et les formes hybrides de RC, combinant les deux techniques.

Les programmes de RC les plus efficaces visent plusieurs domaines cognitifs (11). Dans ce cadre, les aptitudes cognitives ne sont pas exercées dans un ordre aléatoire mais bien de manière hiérarchique. Ceci implique que l'on remédie d'abord aux aptitudes cognitives de base avant de s'attaquer aux aptitudes cognitives supérieures. Ce principe trouve son origine dans les modèles de traitement de l'information, au sein desquels des processus cognitifs simples, tels que l'attention, servent d'appui à des processus de traitement de l'information plus complexes, tels que le raisonnement, la résolution de problèmes, etc. On part du principe qu'il n'est possible d'améliorer des processus cognitifs supérieurs que lorsque les processus de base fonctionnent correctement.

«*Cueing*» et «*fading*» sont des concepts tirés de la théorie de l'apprentissage qui permettent d'induire les prestations cognitives et de relever progressivement le niveau de difficulté des exercices cognitifs. «*Cueing*» renvoie à l'utilisation d'indices (*cues* en anglais) (le plus souvent visuels ou auditifs) aidant l'individu à améliorer ses prestations dans le cadre d'un exercice déterminé. Plus les performances progressent, plus on supprime des indices (*fading*). Ces techniques sont utilisées en RC afin d'adapter le niveau de difficulté des exercices en fonction du niveau de départ et des progrès réalisés par le patient. Dès lors, la RC est généralement «adaptative», l'objectif étant de stimuler suffisamment les participants afin qu'ils restent motivés, sans pour autant leur proposer des tâches trop compliquées qu'ils ne pourraient pas accomplir avec succès.

Les programmes de RC efficaces recourent également à des techniques dites «d'ancrage», ce qui implique qu'une justification claire est fournie pour chaque exercice cognitif et que l'exercice est «ancré» dans la vie quotidienne, dans le «monde réel». L'objectif est ici de motiver les participants à la RC et de permettre la généralisation des compétences acquises. Enfin, afin de maximiser les bienfaits de la RC, il est important que celle-ci soit intégrée dans un package plus large de traitements et offre un soutien aux patients schizophrènes (intégration).

Tableau 1: Aperçu des programmes structurés de remédiation cognitive pour les patients atteints de schizophrénie (31).

Programme de RC	Objectifs	Durée	Individuel/ en groupe	Assisté par ordinateur ou non?
IPT (23)	Fonctionnement cognitif, aptitudes sociales et résolution de problèmes	2 à 3 séances hebdomadaires de 60 minutes pendant environ 12 mois	En groupe	Sans ordinateur
CRT (17)	Fonctionnement cognitif	40 séances de 45 à 60 minutes à raison d'au moins 3 séances par semaine	Individuel	Sans ordinateur
Cogpack (21) www.markersoftware.com	Fonctionnement cognitif	Séances de durée et de fréquence variables (fréquence de départ: 2 à 3 fois par semaine)	Individuel	Avec ordinateur
CET (20, www.cognitiveenhancement-therapy.com)	Fonctionnement cognitif et cognition sociale	2 séances par semaine (90 minutes par semaine au total) pendant 25 mois	En groupe	Tant séances avec que sans ordinateur
NEAR (70)	Fonctionnement cognitif et résolution de problèmes	2 séances de 60 minutes par semaine pendant environ 4 mois	Individuel/ en groupe	Tant séances avec que sans ordinateur
NET (13)	Fonctionnement cognitif et cognition sociale	Séances de 45 minutes au moins 5 fois par semaine pendant environ 6 mois	Individuel/ en groupe	Tant séances avec que sans ordinateur
INT (24, 25)	Fonctionnement cognitif et cognition sociale	30 séances de 90 minutes à raison d'une toutes les 2 semaines	En groupe	Tant séances avec que sans ordinateur
CAT (71)	Fonctionnement cognitif	Variable (courtes visites à domiciles de 30 minutes chaque semaine)	Individuel	Sans ordinateur
TAR (72)	Cognition sociale	12 séances de 45 minutes à raison de 2 séances par semaine	Petits groupes de 2 patients et 1 thérapeute	Tant séances avec que sans ordinateur
SCIT (73)	Cognition sociale	24 séances hebdomadaires de 50 minutes	En groupe	Tant séances avec que sans ordinateur
SCST (74)	Cognition sociale	12 séances hebdomadaires de 60 minutes	En groupe	Tant séances avec que sans ordinateur
SCET (75)	Cognition sociale	36 séances de 90 minutes à raison de 2 séances par semaine	En groupe	Sans ordinateur
MCT (22)	Métacognition	8 séances de 45 à 60 minutes à raison d'une toutes les 2 semaines	En groupe	Sans ordinateur
SSANIT (76)	Fonctionnement cognitif, cognition sociale et aptitudes sociales	Entraînement cognitif: une séance d'1 heure toutes les 2 semaines, entraînement aux aptitudes sociales: séances hebdomadaires de 2 heures. Durée totale du programme: 6 mois	Individuel (en groupe)	Entraînement cognitif sur ordinateur, entraînement aux aptitudes sociales sans ordinateur
Reflex (30)			En groupe	Sans ordinateur
Auditory Training (15, 16)	Processus sensoriels auditifs et mémoire verbale	50 heures à une fréquence de 5 séances d'1 heure par semaine	Individuel	Avec ordinateur

4. Exemples de programmes structurés de remédiation cognitive

Différents programmes de RC ayant pour but de corriger les déficits cognitifs de patients schizophrènes ont été développés (12 [Tableau 1]). Certains d'entre eux sont décrits brièvement ci-dessous.

NET (13) combine un entraînement cognitif individuel sur ordinateur avec des séances de groupe hebdomadaires de traitement de l'information sociale et des programmes axés sur le travail. L'entraînement cognitif consiste en un certain nombre d'exercices cognitifs assistés par ordinateur portant sur l'attention soutenue, puis sur l'attention partagée et l'attention fluctuante. Les exercices sont ensuite axés sur la mémoire de travail et la mémoire épisodique ainsi que sur la résolution de problèmes. Le niveau de difficulté de départ est défini individuellement, pour chaque patient. À mesure que progressent les prestations du patient, le niveau de difficulté de l'exercice est relevé. Plusieurs études ont démontré que la combinaison du programme NET avec une thérapie par le travail conduisait à une amélioration sur le plan de la mémoire de travail, du fonctionnement exécutif et de la reconnaissance des émotions (13). Ces effets se sont avérés généralisables à la prestation de travail, telle que mesurée par le nombre d'heures prestées et le salaire perçu (14).

Le programme intitulé «*Auditory Training*» (entraînement auditif) (15) met davantage l'accent sur les processus sensoriels que le programme NET. Ce programme consiste en une série d'exercices sur ordinateur développés afin d'améliorer la rapidité et la précision du traitement de l'information auditive. Le programme repose sur la logique suivante: le cerveau doit d'abord générer des réponses neuronales précises et fiables, représentant la fréquence, le timing et les relations séquentielles complexes entre les sons, pour pouvoir ensuite comprendre et retenir l'information verbale. Le niveau de difficulté des exercices est adapté en continu, de manière à ce que les participants donnent environ 85% de bonnes réponses en permanence. Les stimuli utilisés dans le cadre des différents exercices renvoient toujours à des aspects déterminés de l'organisation acoustique de la parole. Durant les premières phases de l'entraînement, les stimuli auditifs sont fortement amplifiés/exagérés, avant d'être adaptés progressivement par la suite, de manière à ce qu'ils constituent une représentation réaliste de la parole durant les dernières phases de l'entraînement.

Restaurateur/compensatoire	Top-down	Bottom-up	Drill and practice	Strategy coaching	Sur mesure?
Restaurateur	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Restaurateur	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Restaurateur	Non	Oui	Oui	Non	Oui
Restaurateur	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Restaurateur	Oui	Non	Non	Oui	Oui
Restaurateur	Non	Oui	Oui	Non	Oui
Restaurateur	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Compensatoire	Non	Non	Non	Non	Oui
Restaurateur/compensatoire	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Restaurateur	Non	Non	Oui	Oui	Non
Restaurateur	Non	Oui	Oui	Oui	Non
Restaurateur	Non	Oui	Oui	Oui	Non
Restaurateur	Oui	Non	Non	Oui	Non
Restaurateur	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Restaurateur	Non	Oui	Oui	Non	Non

À chaque séance d'entraînement, 4 des 6 exercices disponibles sont proposés au participant, un quart d'heure étant consacré à chacun.

Durant le premier exercice, les participants doivent détecter des modulations de fréquence de plus en plus difficiles à distinguer dans des signaux auditifs. L'exercice 2 vise à améliorer le traitement de phonèmes difficiles à distinguer. Dans le cadre des exercices 3 et 4, des séries de plus en plus longues de syllabes ouvertes et fermées doivent être identifiées. L'objectif de ces 4 premiers exercices est d'apprendre aux participants à traiter plus efficacement des informations auditives. Ces exercices font aussi fortement appel à la mémoire de travail. L'exercice 5, qui consiste à écouter une série d'instructions verbales puis à les mettre en pratique, recourt quant à lui tant à la mémoire de travail qu'à l'apprentissage verbal. Enfin, dans le cadre de l'exercice 6, les participants sont invités à écouter de courtes conversations et à en retenir des détails de plus en plus précis. Les participants suivent une séance d'1 heure 5 jours par semaines pendant 10 semaines. Les premiers résultats obtenus grâce à ce programme sont très prometteurs. Ainsi, Fisher e.a. (16) rapportent de nettes améliorations au niveau de l'apprentissage verbal et de la mémoire (d de Cohen de respectivement 0,86 et 0,89) chez les patients souffrant de schizophrénie. Les effets étaient toujours présents après 6 mois.

Le programme intitulé «*Cognitive Remediation Therapy*» (CRT, 17) consiste en 3 modules:

- flexibilité cognitive;
- mémoire de travail: le participant doit retenir deux séries d'informations et effectuer des opérations déterminées à partir des informations retenues;
- planification: le participant doit planifier un certain nombre de mouvements conduisant à un objectif déterminé. Dans le cadre de ce module, l'accent est mis sur l'organisation de l'information et la définition d'objectifs intermédiaires.

Pour chaque tâche de chaque module, des stratégies de traitement de l'information sont sélectionnées au début. Celles-ci sont discutées avec le thérapeute et font ensuite l'objet d'exercices, d'abord de manière explicite puis implicite. Le niveau de difficulté des tâches est progressivement relevé.

La CRT s'est révélée efficace tant chez des patients victimes d'un premier épisode psychotique que chez des patients schizophrènes

chroniques (18). Par ailleurs, les effets de la CRT semblent perdurer dans le temps (19).

La «*Cognitive Enhancement Therapy*» (CET) (20) est un programme de réhabilitation psychosociale destiné aux patients adultes souffrant de schizophrénie. Tous les patients sont d'abord évalués au moyen d'une batterie de tests neuropsychologiques, et ce afin d'identifier leurs déficits cognitifs. Débute ensuite la partie de la CET visant l'amélioration de la cognition non sociale. Les patients sont répartis par paires et chaque paire travaille sur des exercices informatisés axés sur l'attention, la mémoire et la résolution de problèmes. Le niveau de difficulté des tâches est adapté en fonction des capacités du patient. Après 3 mois, 3 à 4 paires de patients sont réunies et ces 6 à 8 patients continuent de travailler sur les mêmes exercices pendant 3 mois. Durant cette période de 6 mois, deux séances d'1h à 1h30 sont prévues chaque semaine. Au terme de ces 6 mois, débute la deuxième partie de la CET, qui vise quant à elle l'amélioration de la cognition sociale à travers des séances de groupe structurées dispensées pendant 56 semaines sous la forme de séances hebdomadaires d'1h30. Chaque séance débute par une discussion concernant le travail effectué à domicile (30 minutes), basé sur la partie psycho-éducative de la séance précédente. Vient ensuite la présentation d'un nouvel exposé psycho-éducatif, laquelle dure 15 minutes. Durant les 45 minutes restantes, les différentes paires de patients s'exercent à des tâches cognitives sociales en équipe.

Cogpack (21) est un programme d'entraînement cognitif informatisé consistant en 64 exercices axés sur les compétences visuomotrices, le fonctionnement exécutif, l'attention et la mémoire. Des séances d'exercices précédant l'entraînement effectif sont disponibles afin de clarifier la tâche et d'augmenter ainsi les chances d'apprentissage sans erreurs. En outre, la possibilité d'adapter le niveau de difficulté de la tâche, et d'équilibrer ainsi les capacités de l'individu et les exigences de la tâche, réduit encore le risque d'erreurs. Un feedback visuel et auditif est donné immédiatement après chaque réponse. Dans certains exercices, il est également possible de corriger des erreurs immédiatement après une série de réponses.

Le programme d'entraînement métacognitif «*Metacognitive training*» (22) comprend 8 modules dans le cadre desquels des biais cognitifs fréquents ainsi qu'une méthode de résolution des problèmes unilatérale sont

abordés de manière ludique. Chaque module débute par des éléments psycho-éducatifs et des exemples concrets, tirés de la vie quotidienne, du style cognitif qui sera traité dans le module. La faillibilité de la cognition humaine est discutée et illustrée au moyen de divers exemples. Des formes pathologiques sont ensuite présentées pour chaque style cognitif et il est expliqué comment celles-ci peuvent conduire à des problèmes dans la vie quotidienne ainsi qu'à la formation d'idées délirantes. Pour illustrer cela, outre des exemples, les expériences propres des participants peuvent être utilisées. Une attention particulière est accordée aux stratégies de coping dysfonctionnelles et aux possibilités de remplacer celles-ci par des stratégies de coping plus efficaces. Les styles cognitifs traités dans les différents modules sont les suivants: biais d'attribution, conclusions hâtives, persistance des convictions en dépit de preuves infirmantes, empathie limitée, confiance accrue dans les erreurs de mémoire et schémas dépressogènes. Les modules sont traités lors de séances de groupe de 45 à 60 minutes. Toutes les informations nécessaires ainsi que les modules sont disponibles en néerlandais et en français sur http://clinical-neuropsychology.de/meta-cognitive_training-psychosis.html.

L'approche de groupe la plus étudiée de la RC est l'*Integrated Psychological Therapy* (IPT, 23-25). Cette approche intègre rééducation neurocognitive, sociocognitive et psychosociale au sein d'un programme consistant en 5 modules. Le premier module est axé sur la correction des déficits cognitifs. Les deux suivants se concentrent principalement sur la cognition dans un contexte social (perception sociale et communication verbale). Durant les deux derniers modules, les aptitudes sociales et la résolution de problèmes interpersonnels sont exercées. Des séances sont généralement prévues 2 à 3 fois par semaine, en groupes de 5 à 7 personnes. Chaque séance dure entre 30 et 60 minutes. Le programme IPT est le plus utilisé et le plus étudié dans le domaine de la remédiation cognitive. Les résultats obtenus sont très prometteurs. Cependant, tous les modules ne sont pas disponibles en français ou en néerlandais.

Outre ces déficits cognitifs, la plupart des patients souffrant de psychose schizophrénique présentent également une anosognosie (26). Cette absence de conscience de la maladie est corrélée avec une moins bonne observance thérapeutique (27) ainsi qu'avec d'autres variables et résultats importants, tels qu'un nombre accru de

symptômes (28) et d'hospitalisations (29), et est associée, dans les modèles neuro-psychologiques relatifs à ce concept, à des troubles de la fonction cognitive empêchant l'autoréflexion chez les patients concernés. Le programme Reflex destiné aux patients psychotiques est un programme de remédiation visant spécifiquement à faire prendre davantage conscience aux patients schizophrènes de leur maladie. Ce programme consiste en 12 séances réparties en trois modules intitulés «Comment appréhender les stigmates?», «Vous et votre vie», «Vous, ici et maintenant». Dans le cadre de ce programme, l'accent est d'abord mis sur les stigmates et la manière de les appréhender. Le patient est ensuite amené à réfléchir sur lui-même en adoptant la perspective d'une autre personne. À cet égard, il est tenu compte des déficits cognitifs du groupe cible, que l'on tente de compenser en proposant des exercices structurés. Le programme repose sur une approche de groupe, ce qui permet de découvrir la perspective de l'autre durant les séances (30).

5. Le remédiation cognitive fonctionne-t-elle?

Au cours de la dernière décennie, plusieurs méta-analyses portant sur l'efficacité de la RC chez les patients schizophrènes ont été publiées (pour un aperçu: 31, 6). Seule la méta-analyse de Pilling et al. (32) a conclu que la RC n'exerçait aucun impact positif sur l'attention, la mémoire verbale, la mémoire visuelle, la planification et la flexibilité cognitive, affirmant dès lors que la RC ne pouvait pas être recommandée pour la pratique clinique.

Toutes les autres méta-analyses publiées confirment l'efficacité de la RC comme moyen d'améliorer les prestations cognitives sur lesquelles les différents programmes sont axés. Un certain nombre de méta-analyses (p. ex. 33, 11, 34) révèlent en outre que la RC n'exerce pas seulement un impact significatif sur le fonctionnement cognitif, mais conduit également à des améliorations modérées de l'état fonctionnel et exerce une légère influence sur la symptomatologie.

La plus grande méta-analyse disponible actuellement est celle de Wykes e.a. (34). Celle-ci regroupe les données issues de 40 études, portant sur 2.104 patients au total. Il en ressort que la RC conduit à des améliorations modérées du résultat cognitif (d de Cohen = 0,45; intervalle de confiance à 95% [IC 95%]: 0,31-0,59) et de l'état fonctionnel (d = 0,42; IC 95%: 0,22-0,62).

L'impact de la RC sur la symptomatologie s'est avéré limité (d = 0,18; IC 95%: 0,034-0,32) et s'est même effacé durant le suivi. La méta-analyse de Wykes présente un autre intérêt, l'influence des propriétés méthodologiques des études RC sur les résultats observés ayant également été analysée. Ainsi, des caractéristiques des traitements tels que la durée de la RC, l'utilisation ou non d'un ordinateur, l'intégration de la RC dans un programme de rééducation plus large, l'accent sur des processus compensatoires ou restaurateurs, etc. ont été évaluées dans le cadre de cette méta-analyse. Aucune de ces caractéristiques n'a pu être associée à l'évolution du fonctionnement cognitif. Néanmoins, la RC s'est avérée plus efficace chez les patients cliniquement stables. De même, l'impact de la RC sur l'état fonctionnel s'est révélé significativement supérieur en cas d'intégration de la RC dans un programme de rééducation plus large et même nettement supérieur en cas de combinaison d'une RC stratégique avec une offre de rééducation plus large. La force méthodologique des études n'a pas eu d'impact sur les effets observés.

5.1. La remédiation cognitive chez les patients victimes d'un premier épisode psychotique

La plupart des données disponibles concernant les déficits cognitifs et la RC se rapportent à des patients chroniques adultes. On dispose par contre de beaucoup moins d'informations concernant l'efficacité de la RC durant les premiers stades de la schizophrénie. Pourtant, la première phase de la psychose schizophrénique est considérée comme une période critique déterminante pour l'évolution future de la maladie. En effet, la neuroplasticité jouerait un rôle pathoplastique important durant cette période (35, 36). Le déclin du fonctionnement cognitif survient principalement durant la première décennie de la maladie. Par rapport aux patients chroniques, les patients schizophrènes qui se trouvent dans la première phase de la maladie enregistrent des résultats supérieurs de 0,3 à 1 écart-type aux tests cognitifs (37-39). Les jeunes patients schizophrènes traversent en outre une phase critique sur le plan de leur développement social et professionnel. Dans la mesure où les déficits cognitifs exercent une influence négative plus importante que les symptômes cliniques sur l'évolution fonctionnelle des patients (40, 5), il semble clairement indiqué de corriger ces déficits cognitifs durant la première phase de la maladie.

La revue de Barlati e.a. (12) synthétise les résultats de 7 études contrôlées

randomisées portant sur l'efficacité de la RC chez des patients victimes d'un premier épisode psychotique. Parmi celles-ci, 2 études d'Ueland et Rund (41, 42) ont examiné dans quelle mesure la combinaison de la RC et de la psycho-éducation pouvait influencer le fonctionnement cognitif et psychosocial ainsi que l'état clinique d'adolescents (âgés de 12 à 18 ans) souffrant de psychose. Les patients avaient été répartis en deux groupes: psycho-éducation seule ou combinaison de psycho-éducation et de RC partiellement basée sur le programme IPT, s'étalant sur 30 heures au total. Dans le cadre de la première étude (41), des améliorations similaires ont été relevées dans les 2 groupes. Dans la seconde étude de ce groupe de recherche (42), reposant sur le même protocole, les 2 groupes de patients ont été comparés 1 an après leur sortie. Dans les 2 groupes, des améliorations similaires ont à nouveau été observées sur le plan du fonctionnement cognitif. Toutefois, les résultats obtenus à un test mesurant le traitement précoce de l'information visuelle ont mis en évidence une amélioration nettement plus marquée chez les patients qui avaient suivi une RC en plus de la psycho-éducation. Il convient cependant de préciser qu'outre des patients psychotiques, des patients dépressifs ou bipolaires avaient également été inclus dans les 2 groupes et que la médication n'avait pas été contrôlée.

Wykes e.a. (43) ont analysé l'efficacité de la CRT chez des patients schizophrènes (n = 40) âgés de moins de 19 ans lors de l'apparition de la psychose et malades depuis moins de 3 ans au moment de l'inclusion dans l'étude. Pendant 3 mois, 21 de ces patients ont suivi une CRT à une fréquence moyenne de 3 séances par semaine, les 19 patients restants ayant suivi le traitement standard habituel. Trois et 6 mois après le début de l'étude, la cognition, la symptomatologie, l'état fonctionnel, la qualité de vie et le respect de soi ont été évalués. Seul le *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) a révélé de meilleurs résultats dans le groupe RC que chez les patients ayant reçu un traitement standard. Selon Barlati e.a. (12), bien que pertinente, l'étude de Wykes e.a. (43) ne peut pas être considérée comme concluante en raison de l'échantillon relativement limité et de la sensibilité bien connue du WCST à des effets d'entraînement.

Dans une série d'études, Eack e.a. se sont penchés sur l'impact potentiel de la CET sur un certain nombre de critères d'évaluation ainsi que sur la morphologie du cerveau. Dans l'ensemble de ces études,

la RC consistait en 60 heures d'entraînement sur ordinateur et 45 séances hebdomadaires d'1h30 en rapport avec la cognition sociale. Les patients étaient répartis en 2 groupes: un groupe CET et un groupe «*Enriched Supportive Therapy*» (EST). Lors d'une première étude (44), 1 an après le début du traitement, les patients du groupe CET ont obtenu des résultats significativement supérieurs à un test de cognition sociale par rapport aux patients du groupe EST. Ces résultats ont été confirmés lors d'une nouvelle étude de plus grande ampleur (45), dans le cadre de laquelle les patients ont été suivis pendant 2 ans. À l'issue de ce traitement de 2 ans, le style cognitif, le fonctionnement social, l'adaptation sociale et la symptomatologie se sont révélés significativement meilleurs dans le groupe CET que dans le groupe EST. Pour la plupart, ces effets positifs étaient toujours présents dans le groupe CET 1 an après la fin du traitement (46).

Néanmoins, certaines différences entre les 2 groupes n'étaient plus significatives à ce moment-là, car le groupe EST a continué à progresser après la fin du traitement. Ces résultats suggèrent que les effets positifs de la CET sont toujours bien présents 1 an après la fin du traitement et que les patients du groupe EST peuvent continuer à progresser en termes de fonctionnement social à l'issue du traitement. Les corrélats neurobiologiques des effets de la CET ont été analysés dans une étude IRM structurale (47). Les résultats de cette étude montrent que la RC peut contribuer au maintien du volume de matière grise dans l'hippocampe gauche, le parahippocampe et le gyrus fusiforme, et pourrait même faire augmenter le volume de matière grise dans l'amygdale gauche.

Dans la mesure où les déficits cognitifs sont moins prononcés chez des patients souffrant d'un premier épisode que chez des patients plus chroniques et où les patients souffrant d'un premier épisode n'ont vraisemblablement pas encore traversé de longue période durant laquelle ils ont manqué l'opportunité d'acquérir certaines aptitudes, il n'est pas inconcevable que la RC puisse être plus efficace chez ces patients que chez des patients plus chroniques. Cette possibilité a été étudiée par Bowie et al. (48). Ces auteurs ont fait suivre à deux groupes de patients une RC consistant en des exercices informatisés, le contrôle de stratégies et l'apprentissage de méthodes permettant de transposer les compétences acquises à la vie quotidienne. Le premier groupe était composé de patients souffrant de schizophrénie chronique (n = 27) depuis au moins 15 ans. Le deuxième était,

quant à lui, composé de patients (n = 12) se trouvant à un stade précoce de la maladie et souffrant de schizophrénie depuis moins de 5 ans. Les patients non chroniques ont progressé de manière significativement plus importante sur le plan de la vitesse de traitement, du fonctionnement exécutif, de la capacité d'adaptation et des compétences professionnelles que les patients chroniques. Bowie e.a. (48) en ont conclu que les déficits cognitifs pouvaient être traités tant durant la première phase que durant la phase chronique de la schizophrénie, mais que les bienfaits de la RC étaient plus prononcés lorsque le traitement était proposé rapidement après l'apparition de la maladie. En cas de traitement rapide des problèmes cognitifs des patients schizophrènes après l'apparition de la maladie, la RC peut non seulement conduire à des améliorations cognitives mais aussi à des améliorations fonctionnelles non négligeables.

5.2. La remédiation cognitive en phase prodromique

Seules 3 études se sont intéressées à l'impact de la RC en phase prodromique. Dans le cadre d'une étude de Rauchensteiner e.a. (49), l'effet du traitement Cogpack a été étudié au sein de 2 groupes de patients: un groupe «patients prodromiques» (n = 10; âge moyen = 27,2 ans) et un groupe de patients souffrant de psychose schizophrénique (n = 16; âge moyen = 30,1 ans). Le fonctionnement cognitif a été évalué avant et après avoir suivi 10 séances d'entraînement du programme Cogpack. Les prestations du groupe prodromique se sont améliorées de manière significative pour différentes tâches cognitives, contrairement à celles des patients chez lesquels le diagnostic de psychose schizophrénique avait été posé. Rauchensteiner e.a. (49) évoquent toutefois un certain nombre de biais au sein de l'étude, empêchant toute généralisation des résultats. Ces biais sont les suivants: caractère observationnel de l'étude, taille limitée de l'échantillon, durée limitée de l'entraînement Cogpack, impossibilité d'isoler les effets de la symptomatologie et/ou de la médication, etc.

Urban e.a. (50) se sont penchés sur le résultat à court terme de la RC chez des adolescents souffrant d'une pathologie psychotique et des adolescents présentant un risque accru de développer une psychose. Les résultats ont mis en évidence une nette amélioration du fonctionnement exécutif et de la capacité de raisonnement à l'issue de la RC. L'impact d'une intervention psychologique

intégrée (IPI) sur l'apparition d'une pathologie psychotique chez des adolescents en phase prodromique précoce a été étudié dans le cadre d'une étude prospective randomisée multicentrique de Bechdolf e.a. (51) menée au sein de groupes parallèles. L'incidence de l'apparition de symptômes psychotiques infracliniques, de psychose ou de schizophrénie/d'une pathologie schizophréniforme s'est révélée significativement inférieure dans le groupe des patients traités par IPI par rapport à celle du groupe des patients ayant bénéficié d'un traitement de soutien pendant 1 an.

Sur la base des données disponibles, Barlati e.a. (12) ont conclu qu'il était judicieux de proposer une RC aux jeunes patients souffrant d'un premier épisode et que la RC devrait peut-être intégrer les programmes d'intervention précoces.

6. Les facteurs prédictifs d'une réponse positive à la remédiation cognitive

La RC ne conduit pas à une amélioration de l'état fonctionnel chez l'ensemble des patients schizophrènes. Partant de ce constat, un certain nombre d'études ont tenté d'établir un lien entre certaines caractéristiques propres aux patients (facteurs démographiques, facteurs cognitifs, facteurs liés à la maladie) et la réponse à la RC. Fiszdon e.a. (52) ont ainsi examiné, sur la base d'un échantillon de 58 patients souffrant de schizophrénie ou d'un trouble schizo-affectif, quelles variables pouvaient prédire une bonne réponse à la RC. Par «bonne réponse», l'étude précise qu'il faut entendre une normalisation du résultat obtenu à une tâche de mémorisation déterminée, le terme «normalisation» étant défini comme un résultat se situant à 1 écart-type ou moins du résultat de personnes de contrôle saines. Parmi les patients étudiés, 43% sont parvenus à normaliser leurs prestations cognitives. Il s'est avéré qu'un meilleur résultat au niveau de l'attention soutenue (mesurée au moyen du CPT) et de la mémoire verbale immédiate (mesurée au moyen du test *WAIS Digit Span*) augmentait les chances de normalisation du résultat obtenu à la tâche de mémorisation exercée, tandis qu'une hostilité plus forte (*PANSS hostility item*) et un intervalle plus long entre la fin de la RC et l'évaluation des prestations diminuaient les chances de normalisation. Fiszdon e.a. en ont conclu qu'outre des facteurs cognitifs, des facteurs d'ordre motivationnel et des propriétés du programme d'entraînement pouvaient également influencer le résultat de la RC.

Medalia et Richardson (53) sont arrivés à des conclusions comparables. Leur étude a révélé que des facteurs liés à la maladie, tels que le diagnostic et le profil symptomatique, ne permettaient pas d'opérer une distinction entre les patients ayant progressé grâce à la RC et les patients n'ayant pas progressé. En revanche, la motivation du patient vis-à-vis du programme de RC et le « style de travail » du patient au début de la RC se sont avérés déterminants pour la réussite de la RC. De même, l'intensité de la RC, l'expérience du clinicien et le type de programme de RC semblent également pouvoir influencer le résultat de la RC.

Les RC axées sur l'apprentissage de stratégies compensatoires permettraient ainsi d'obtenir de meilleurs résultats (mais pas significativement) que les RC reposant sur des exercices de répétition (*drill and practice*) (54). Kurtz e.a. (55) démontrent par exemple qu'une RC stratégique, incitant les patients à développer leurs techniques de codage oralement, peut faire progresser la mémoire jusqu'à un niveau comparable à celui de personnes de contrôle saines. Par ailleurs, les méta-analyses de Suslow e.a. (56) et Twamley e.a. (55) rapportent que les RC qui font appel à la remédiation assistée par ordinateur conduisent en général à des tailles d'effet plus importantes que les RC reposant sur des discussions de groupe ou des techniques traditionnelles (crayon et papier).

Kurtz e.a. (57) ont étudié la relation entre aptitude verbale cristallisée, attention auditive soutenue, mémoire de travail, apprentissage verbal et mémoire, résolution de problèmes, symptômes négatifs sur la PANSS, intensité et durée de la RC et degré d'évolution des aptitudes à la vie quotidienne à l'issue d'un programme de RC assisté par ordinateur s'étalant sur 1 an. Ce programme s'inscrivait dans le cadre d'un programme de rééducation intensif suivi par 36 patients ambulatoires souffrant de schizophrénie ou d'un trouble schizo-affectif. L'attention auditive et la mémoire de travail se sont révélées être les meilleurs facteurs prédictifs d'une amélioration découlant de la RC.

Vita e.a. (58) ont également tenté d'identifier les facteurs conduisant à une réponse positive à la RC. Au sein d'un échantillon de 56 patients schizophrènes ayant suivi un programme de RC pendant 6 mois, une consommation inférieure d'antipsychotiques à l'inclusion s'est avérée prédictive d'une amélioration cognitive. Par ailleurs, une consommation moins importante d'antipsychotiques, un meilleur

fonctionnement neurocognitif et la sévérité de certains symptômes sont apparus comme des facteurs prédictifs d'une normalisation cognitive à l'issue de la RC. Enfin, un âge précoce et la nature de la RC se sont révélés prédictifs de progrès fonctionnels.

7. Neuro-imagerie et remédiation cognitive

Un certain nombre d'études ont analysé l'impact de la RC sur les indices neurobiologiques au moyen de la neuro-imagerie structurelle et fonctionnelle.

Wexler e.a. (59) ont entraîné la mémoire de travail verbale de 8 patients schizophrènes ambulatoires stabilisés dans le cadre d'un programme de RC s'étalant sur 10 semaines. Une amélioration substantielle a pu être observée chez 3 de ces patients, tandis que les 5 autres n'ont que peu progressé. L'amélioration de la mémoire verbale a pu être associée à une activité renforcée au niveau du cortex frontal inférieur gauche.

Dans le cadre d'une étude IRMf de Wykes e.a. (60) menée sur des patients (n = 6) traités par CRT intensive (17), il s'est avéré que ces patients présentaient une activité plus importante au niveau du gyrus frontal inférieur droit et des lobes occipitaux gauche et droit que des personnes de contrôle saines (n = 6), chez qui l'activité avait diminué dans ces zones cérébrales.

Penades e.a. (61) ont rapporté que le profil de l'activité cérébrale des patients ayant suivi une CRT présentait des changements significatifs, se rapprochant de celui observé chez des personnes de contrôle saines.

Dans le cadre d'une étude randomisée de Subramariam e.a. (62), des patients ont été affectés à un groupe RC (n = 16) ou à un groupe contrôle (n = 15), les patients de ce groupe ayant joué à des jeux sur ordinateur. Les résultats ont mis en évidence une amélioration des performances des patients du groupe CRT en matière de « contrôle de la réalité ». Ces performances ont été évaluées au moyen d'une tâche consistant pour les patients à indiquer si l'un des deux éléments d'une paire de mots avait été proposé par eux-mêmes ou par l'expérimentateur lors de la première phase du test. Durant l'exécution de la tâche, une augmentation significative de l'activité au niveau du cortex préfrontal (CPF) médian a été observée après la RC. Un lien significatif a ainsi pu être établi entre le niveau d'activation et les résultats obtenus au test

de contrôle de la réalité. Par ailleurs, un degré d'activité supérieur dans le CPF médian à la fin de la CRT s'est révélé associé à un meilleur fonctionnement social 6 mois après la fin de la CRT.

L'impact potentiel de la RC sur la diminution du volume de matière grise survenant durant la maladie a été examiné par Eack e.a. (47). Ils ont étudié 53 patients ambulatoires stabilisés pendant les 8 années ayant suivi leur premier épisode psychotique. Ces patients étaient traités soit par CET (groupe expérimental), soit par un traitement de soutien actif (groupe témoin). Chaque année, pendant les 2 ans qu'a duré l'étude, ces patients ont passé une IRM structurelle. Au sein du groupe témoin, le volume de matière grise a progressivement diminué dans le gyrus hippocampique et fusiforme, tandis qu'il est resté intact dans ces zones cérébrales chez les patients du groupe expérimental. En outre, dans le groupe expérimental, le volume de matière grise a augmenté de manière significative dans l'amygdale gauche. Les effets les plus prononcés ont été observés lors du suivi à 2 ans et un lien significatif a pu être établi entre les améliorations cognitives et les changements structurels.

Adcock e.a. (63) ont constaté que des patients ayant suivi le programme *Brain Training* (15, voir plus haut) présentaient un taux plus élevé de BDNF sérique à l'issue du programme de RC.

8. Le rôle des antipsychotiques dans le cadre du traitement des déficits cognitifs

Les premières études et méta-analyses examinant l'impact des antipsychotiques sur le fonctionnement cognitif de patients atteints de schizophrénie ont suggéré que les antipsychotiques de deuxième génération exerçaient un impact neurocognitif plus favorable que ceux de première génération chez les patients schizophrènes (64-66). Bon nombre de ces études se caractérisent néanmoins par des biais méthodologiques non négligeables tels qu'une taille d'échantillon limitée, une courte période de traitement, une comparaison avec des antipsychotiques classiques administrés à haute dose, etc. Ces biais méthodologiques ont été rectifiés dans le cadre de l'étude CATIE, portant sur 817 patients schizophrènes auxquels une condition de traitement a été affectée de manière aléatoire: un groupe a été traité au moyen d'un antipsychotique classique, à savoir la perphénazine, et 4 autres ont été traités au moyen d'antipsychotiques de deuxième génération (risperdal, olanzapine,

quétiapine ou ziprasidone) (67). Après 2 mois, le fonctionnement cognitif s'est révélé similaire dans les 5 groupes. Le fonctionnement cognitif des patients s'est amélioré dans chacun des groupes, mais l'ampleur de cette amélioration s'est révélée en adéquation avec les effets d'entraînement observés pour la batterie de tests utilisée (67). Ces résultats étaient inattendus et sujets à controverse (68). Néanmoins, d'autres études semblables ont abouti à des résultats comparables. Ainsi, l'étude *European Union First Episode Schizophrenia Trial* (EUFEST) a comparé l'efficacité de traitements en ouvert à base de haldol (1-4mg/jour), d'amisulpride (200-800mg/jour), d'olanzapine (5-20mg/jour), de quétiapine (200-750mg/jour) ou de ziprasidone (40-160mg/jour). À nouveau, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence en termes de fonctionnement cognitif au sein des différents groupes de patients (y compris chez les patients qui n'avaient jamais pris d'antipsychotiques auparavant). Dans tous les groupes, une légère amélioration du fonctionnement cognitif a été observée, à peine plus forte que ce que l'on pouvait attendre sur la base des effets d'entraînement (69).

Les données disponibles jusqu'à présent suggèrent que les antipsychotiques actuellement sur le marché exercent une influence très limitée comparable sur le fonctionnement (neuro)cognitif des patients schizophrènes.

9. Conclusion

Les déficits cognitifs occupent une place centrale au sein de la pathologie schizophrène et se révèlent prédictifs de divers aspects de l'évolution fonctionnelle.

D'un point de vue pharmacologique, ces déficits ne peuvent être traités que de manière limitée. Dès lors, la recherche s'est orientée vers des moyens non pharmacologiques pour corriger ces déficits. Ces recherches ont conduit au développement de toutes sortes de programmes de RC, *l'Integrated Psychological Therapy* (IPT) de Brenner e.a. (23) étant actuellement le plus utilisé et le plus étudié.

La recherche a régulièrement démontré l'efficacité des programmes de RC. La méta-analyse de Wykes e.a. (34) a notamment rapporté une taille d'effet moyenne de 0,45 (IC 95%: 0,31-0,59). Ainsi, les programmes de RC permettent d'améliorer le fonctionnement cognitif d'un demi-écart-type en moyenne, alors que les traitements médicamenteux ne

conduisent à aucune amélioration cognitive significative.

En dépit de l'efficacité démontrée de la RC, en Belgique, de tels programmes ne sont pas encore proposés systématiquement, ou à grande échelle, aux patients souffrant de schizophrénie (bien que des initiatives en matière d'entraînement cognitif aient vu le jour dans certains centres).

Ce recours limité à la RC s'explique certainement en partie par la grande diversité des programmes de RC et par le fait que bon nombre de ces programmes sont toujours en phase de développement et ne sont souvent pas disponibles en français ou en néerlandais – ou seulement de manière partielle. Par ailleurs, l'absence de cadre au sein duquel la RC pourrait être développée dans la pratique clinique fait également obstacle son application plus générale. La RC demande en effet beaucoup de temps et ne pourra dès lors pas s'implanter si des moyens ne sont pas dégagés à cet effet. La socialisation croissante des soins soulève également la question de la manière la plus appropriée de dispenser une RC dans ce contexte de soins. En effet, la plupart des programmes de RC sont relativement intensifs et imposent aux patients de participer à plusieurs séances d'exercice (sur ordinateur ou non) par semaine (ce qui demande des efforts considérables de la part des patients, surtout lorsqu'ils ne sont pas hospitalisés).

Afin de proposer des programmes de RC de manière plus systématique dans le contexte belge actuel, l'offre de soins devra être adaptée de manière à ce que tous les patients susceptibles de tirer profit de tels programmes puissent effectivement y avoir accès.

Quoi qu'il en soit, les évolutions dans le domaine de la RC et les résultats positifs obtenus grâce à ces programmes ne peuvent être négligés. En effet, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de possibilités de traitement alternatives et la RC pourrait donc jouer un rôle crucial tant sur le plan de la réintégration sociale que professionnelle, toutes deux nécessitant un certain niveau de fonctionnement cognitif. Afin de permettre aux patients de bénéficier de la RC, il s'agirait de diffuser et stimuler davantage les connaissances et l'utilisation de la RC en cas de psychose (notamment dans un contexte ambulatoire, de manière à ce que la RC soit intégrée de manière plus générale, par exemple dans les centres de santé mentale). Des programmes tels que *Cogpack*, *Reflex* et *Metacognitive training* sont d'ores et déjà disponibles en Belgique

et ont été mis en pratique çà et là avec succès. Une mise en œuvre plus systématique de ces programmes et le développement des connaissances en matière de RC par le biais de formations et de la recherche ne peuvent qu'être bénéfiques pour le patient. En France, l'Association Francophone de Remédiation Cognitive (AFRC, <https://wiki-afrc.org/afrc:accueil>), qui promeut la recherche, le développement et la diffusion de la RC, démontre qu'il est possible de mettre en place un large réseau au sein duquel la RC est mise à la disposition des patients psychotiques.

Références

1. Nuechterlein K, Green M, Kern R, Baade L, Barch D, Cohen J, et al. *American Journal of psychiatry* 2008;165:203-2013.
2. Barch D, Carter C, Arnsten A, Buchanan R, Cohen J, Geyer M, et al. Selecting paradigms from cognitive neuroscience for translation into use in clinical trials: proceedings of the third CNTRICS meeting. *Schizophrenia Bulletin* 2009;35:109-14.
3. Couture S, Penn D, Roberts D. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophrenia Bulletin* 2006;32(Suppl.1):S44-S63.
4. Green M, Kern R, Braff D, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia Bulletin* 2000;26:119-36.
5. Green M, Kern R, Heaton R. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia Research* 2004;72:41-51.
6. Kurtz M. Cognitive remediation for schizophrenia: current status, biological correlates and predictors of response. *Expert review of Neurotherapeutics* 2012;12:813-21.
7. Medalia A, Saperstein A. Does cognitive remediation for schizophrenia improve functional outcome? *Current Opinion in Psychiatry* 2013;26:151-7.
8. Bruel-Jungeman E, Davis S, Laroche S. Brain plasticity mechanisms and memory: a party of four. *Neuroscientist* 2007;13:492-505.
9. Kleim J, Barbay S, Nudo R. Functional reorganization of the rat motor cortex following motor skill learning. *Journal of Neurophysiology* 1998;80:3321-5.
10. Eack M. Cognitive remediation: a new generation of psychosocial interventions in people with schizophrenia. *Social Work & Society* 2012;57:235-46.
11. McCurk S, Twamley E, Sitzler D, McHugo G, Mueser K. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *American Journal of psychiatry* 2007; 164:1791-1802.
12. Barlati S, De Peri L, Deste G, Fusar-Poli P, Vita A. Cognitive remediation in the early course of schizophrenia: a critical review. *Current Pharmaceutical design* 2012;18:534-41.
13. Bell M, Bryson G, Greig T, Corcoran C, Wexler B. Neurocognitive enhancement therapy with work therapy: effects on neuropsychological test performance. *Archives of General Psychiatry* 2001;38:763-8.
14. Bell M, Zito W, Greig T, Wexler B. Neurocognitive enhancement therapy with vocational services: work outcomes at two-year follow-up. *Schizophrenia research* 2008;105:18-29.
15. Fisher M, Holland C, Merzenich M, Vinogradov S. Using neuroplasticity-based auditory training to improve verbal memory in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2009;166:805-11.
16. Fisher M, Holland C. Neuroplasticity-based cognitive training in schizophrenia: an interim report on the effects 6 months later. *Schizophrenia Bulletin* 2010;36:869-79.
17. Delahunty A, Reeder C, Wykes T, Morice R, Newton E. *Revised Cognitive Remediation Therapy Manual*, Institute of Psychiatry, London, UK. 2002.

18. Wykes T, Reeder C, Landau S, Matthiasson P, Haworth E, Hutchinson C. Does age matter? Effects of cognitive rehabilitation across the age span. *Schizophrenia Research* 2009;113:252-8.
19. Wykes T, Reeder C, Williams C, Corner J, Rice C, Everitt B. Are the effects of cognitive remediation therapy (CRT) durable? Results from an exploratory trial in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2003;61:163-74.
20. Hogarty G, Greenwald D. *Cognitive Enhancement Therapy: the training manual*. University of Pittsburg Medical center. 2006. <http://www.cognitivenhancementtherapy.com>.
21. Marker K. Cogpack. The cognitive training package manual. Marker Software, Heidelberg, Germany. 1987-2007. <http://www.markersoftware.com>.
22. Moritz S, Woodward T, Burlon M. *Metacognitive skill training for patients with schizophrenia (MCT) Manual*. Vanham Campus, Hamburg, Germany. 2005.
23. Brenner H, Roder V, Hodel V, Integrated psychological Therapy for schizophrenic patients. Hogrefe & Huber, Seattle, Wash, USA. 1994.
24. Roder V, Mueller R, Mueser K, Brenner H. Integrated psychological Therapy (IPT) for schizophrenia: is it effective? *Schizophrenia Bulletin* 2006;32(Suppl. 1):s81-s93.
25. Roder V, Mueller D. *Integrated neurocognitive therapy (INT) for schizophrenia patients*, University Psychiatric hospital, Bern, Switzerland. 2006.
26. Dam J. Insight in schizophrenia: a review. *Nordic Journal of psychiatry* 2006;60:114-20.
27. Lincoln T, Lüllmann E, Rief W. Correlates and long-term consequences of poor insight in patients with schizophrenia. A systematic review. *Schizophrenia Bulletin* 2007;33:1324-42.
28. Mintz A, Dobson K, Romney D. Insight in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research* 2003;61:75-88.
29. Drake R, Dunn G, Tarrir N, Bentall R, Haddock G, Lewis S. Insight as a predictor of the outcome of first-episode nonaffective psychosis in a prospective cohort study in England. *Journal of Clinical psychiatry* 2007;68:81-6.
30. Pijnenborg M, Van der Gaag M, Bockting C, Van der Meer L, Aleman A. REFLEX, a social-cognitive Group treatment to improve insight in schizophrenia: study protocol of a multi-center RCT. *BMC Psychiatry* 2011;11:161.
31. Barlati S, Deste G, De Peri L, Ariu C, Vita A. Cognitive remediation in schizophrenia: Current status and future perspectives. *Schizophrenia Research and Treatment*. 2013.
32. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, et al. Psychological treatment in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychological medicine* 2002;32:783-91.
33. Twamley F, Jeste D, Bellack A. A review of cognitive training in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 2003;29:359-82.
34. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk S, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *American Journal of Psychiatry* 2011;168:472-85.
35. McGorry P, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan S, Jackson R. EPPIC – an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophrenia Bulletin* 1996;22:305-22.
36. Keshavan M, Hogarty G. Brain maturational processes and delayed onset in schizophrenia. *Developmental Psychopathology* 1999;11:525-43.
37. Bilder R, Goldman R, Robinson D, et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *American journal of psychiatry* 2000;157:549-59.
38. Keefe R, Fenton W. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophrenia Bulletin* 2007;33:912-20.
39. Hawkins K, Keefe R, Christensen B, et al. Neuropsychological course in the prodrome and first episode of psychosis: findings from the PRIME North America Double Blind Treatment Study. *Schizophrenia Research* 2008; 105:1-9.
40. Bowie C, Leung WW, Reichenberg A, McClure M, Patterson T, Heaton R, Harvey P. Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biological psychiatry* 2008; 63: 505-11.
41. Ueland T, Rund B. A controlled randomized treatment study: the effects of a cognitive remediation program on adolescents with early onset psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2004;109:70-4.
42. Ueland T, Rund B. Cognitive remediation for adolescents with early onset psychosis: a 1-year follow-up study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2005;11: 193-201.
43. Wykes T, Newton E, Landau S, Rice C, Thomson N, Frangou S. Cognitive remediation therapy (CRT) for young early onset patients with schizophrenia: an exploratory randomized controlled trial. *Schizophrenia Research* 2007;94:221-30.
44. Eack M, Hogarty G, Greenwald D, Hogarty S, Keshavan M. Cognitive enhancement therapy improves emotional intelligence in early course schizophrenia: preliminary effects. *Schizophrenia Research* 2007;89:308-11.
45. Eack M, Greenwald D, Hogarty S, et al. Cognitive enhancement therapy for early-course schizophrenia: effects of a two-year randomized controlled trial. *Psychiatric Services* 2009;60:1468-76.
46. Eack M, Greenwald D, Hogarty S, Keshavan M. One-year durability of the effects of cognitive enhancement therapy on functional outcome in early schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2010a;120:210-6.
47. Eack S, Hogarty G, Cho R, et al. Neuroprotective effects of cognitive enhancement therapy against gray matter loss in early schizophrenia: results from a 2-year randomized controlled trial. *Archives of general psychiatry* 2010b;67:674-82.
48. Bowie C, Grossman M, Gupta M, Oyewumi L, Harvey P. Cognitive remediation in schizophrenia: efficacy and effectiveness in patients with early versus long-term course of illness. *Early Intervention in Psychiatry* 2014;8:32-8.
49. Rauchensteiner S, Kawohl W, Ozgurda S, et al. Test-performance after cognitive training in persons at risk mental state of schizophrenia and patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 2011;185:334-9.
50. Urben S, Pihet S, Jaugey L, Halfon O, Holzer L. Computer-assisted cognitive remediation in adolescents with psychosis or at risk for psychosis: a 6-month follow-up. *Acta Neuropsychiatrica* 2012;24:328-35.
51. Bechdolf A, Wagner M, Ruhrmann S, et al. Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states. *British Journal of Psychiatry* 2012;200:22-9.
52. Fiszdon J, Cardenas A, Bryson G, Bell M. Predictors of remediation success on a trained memory task. *Journal of Nervous and Mental Disease* 2005;193: 602-8.
53. Medalia A, Richardson R. What predicts a good response to cognitive remediation interventions? *Schizophrenia Bulletin* 2005;31:942-5.
54. Krabbendam L, Aleman A. Cognitive rehabilitation in schizophrenia: a quantitative analysis of controlled studies. *Psychopharmacology* 2003;169:376-82.
55. Kurtz M, Moberg P, Moxley L, Swanson C, Gur R. (2001). Effectiveness of an attention- and memory training program on neuropsychological deficits in schizophrenia. *Neurorehabilitation and neural repair* 2001;15:75-80.
56. Suslow T, Schonauer K, Arolt V. Attention training in the cognitive rehabilitation of schizophrenic patients: a review of efficacy studies. *Acta psychiatrica Scandinavica* 2001;103:15-23.
57. Kurtz M, Seltzer J, Fujimoto M, Shagan D, Wexler B. Predictors of change in life skills in schizophrenia after cognitive remediation. *Schizophrenia Research* 2009;107:267-74.
58. Vita A, Deste G, De Peri L, Barlati S, Poli R, Cesana B, Sacchetti E. Predictors of cognitive and functional improvement and normalization after cognitive remediation in patients with schizophrenia. *Schizophrenia research* 2013;150:51-7.
59. Wexler B, Anderson M, Fulbright R, Gore J. Preliminary evidence of improved verbal working memory performance and normalization of task-related frontal lobe activation in schizophrenia following cognitive exercises. *American Journal of Psychiatry* 2000;157:1694-7.
60. Wykes T, Brammer M, Mellers J, Bray P, Reeder C, Williams C, Corner J. Effects on the brain of a psychological treatment: cognitive remediation therapy: functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2002;181:144-52.
61. Penadés R, Pujol N, Catalán R, et al. Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia: a structural and functional neuroimaging study. *Biological psychiatry* 2013;73:1015-23.
62. Subramaniam K, Luks T, Fisher M, et al. Computerized cognitive training restores neural activity with the reality monitoring network in schizophrenia. *Neuron* 2012;73:842-53.
63. Adcock R, Dale C, Fisher M, Aldebot S. When top-down meets bottom-up: auditory training enhances verbal memory in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2009;35:1132-41.
64. Swartz M, Perkins D, Stroup T, McEvoy J, Nieri J. Assessing clinical and functional outcome in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial. *Schizophrenia Bulletin* 2003;29:33-43.
65. Davis J, Chen N, Glick I. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Archives of general Psychiatry* 2003;60:553-64.
66. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, et al. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2003;290:2693-702.
67. 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.
68. Kraemer H, Frank E. Evaluation of comparative treatment trials: assessing clinical benefits and risks for patients, rather than statistical effects on measures. *Journal of the American medical Association* 2010;304:683-84.
69. Davidson M, Galderisi S, Weiser M, et al. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizotypal disorder: a randomized open-label clinical trial. *American Journal of Psychiatry* 2009;166:675-82.
70. Medalia A, Revheim N, Herlands T. *Remediation of Cognitive deficits in psychiatric outpatients: a clinical manual*. Montefiore Medical Center Press. New York, NY, USA. 2002.
71. Velligan D, Bow-Thomas C, Huntzinger C, et al. Randomized controlled trial of the use of compensatory strategies to enhance adaptive functioning in outpatients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2000;157:1317-23.
72. Wöwler W, Froumann N, Halfman S, et al. Remediation of impairments in facial affect recognition in schizophrenia: efficacy and specificity of a new training program. *Schizophrenia Research* 2005;80: 295-303.
73. Penn D, Roberts D, Munt E, et al. A pilot study of social cognition and interaction training (SCIT) for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2005;80:357-9.
74. Horan W, Kern R, Tripp C, et al. Efficacy and specificity of social cognitive skills training for outpatients with psychotic disorders. *Journal of Psychiatric research* 2011;45:1113-22.
75. Choi K, Kwong J. Social cognition enhancement training for schizophrenia: a preliminary randomized controlled trial. *Community Mental Health Journal* 2006;42:177-87.
76. Galderisi S, Piegari G, Mucci A, et al. Social skills and neurocognitive individualized training in schizophrenia: comparison with structured leisure activities. *European Archives of Psychiatry and Clinical neuroscience* 2010;260: 305-15.

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

