HAL
open science

Efficacité des thérapies cognitivo-comportementales dans le traitement de la symptomatologie négative chez les sujets souffrant de schizophrénie : revue de la littérature

Héloïse Jordy

To cite this version:

Héloïse Jordy. Efficacité des thérapies cognitivo-comportementales dans le traitement de la symptomatologie négative chez les sujets souffrant de schizophrénie : revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02431880

HAL Id: dumas-02431880

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02431880

Submitted on 8 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

UFR DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2019 Thèse n° 3069

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 5 septembre 2019 par

Héloïse JORDY

Née le 19 août 1992 à Edgbaston Birmingham

EFFICACITE DES THERAPIES COGNITIVO-COMPORTEMENTALES DANS LE TRAITEMENT DE LA SYMPTOMATOLOGIE NEGATIVE CHEZ LES SUJETS SOUFFRANT DE SCHIZOPHRENIE : REVUE DE LA LITTERATURE

Directeur de thèse

Madame le Docteur Clélia QUILÈS

Jury

Madame le Professeur Hélène VERDOUX, Président

Madame le Professeur Marie TOURNIER, Juge

Monsieur le Professeur Cédric GALERA, Juge

Monsieur le Docteur Raymond ELAYLI, Juge

Monsieur le Docteur Vincent LE ROY, Juge

Monsieur le Professeur Nicolas FRANCK, Rapporteur

REMERCIEMENTS

Au président du jury,

Madame le Professeur Hélène VERDOUX

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Vos enseignements aussi bien théoriques que pratiques depuis le début de mes études de médecine ont toujours été très enrichissants et ont su maintenir et développer mon intérêt pour la psychiatrie. Je vous remercie pour le partage de la richesse de votre savoir. Je tiens à vous exprimer mon profond respect et ma gratitude.

Au rapporteur,

Monsieur le Professeur Nicolas FRANCK

Je suis honorée que vous ayez accepté d'évaluer ce travail de thèse. Je regrette de ne pas avoir eu la chance de bénéficier de vos enseignements, car vos travaux représentent une référence en matière de réhabilitation psychosociale et de remédiation cognitive. Soyez assuré de mon profond respect.

Aux membres du jury,

Madame le Professeur Marie TOURNIER

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Je n'ai pas eu la chance de bénéficier de votre expérience clinique au cours de mon internat, mais vos enseignements théoriques ont toujours démontré l'étendue de vos connaissances scientifiques. Je vous prie d'accepter l'expression de mon respect et de ma gratitude.

Monsieur le Professeur Cédric GALERA

Je vous suis reconnaissante pour votre participation à l'évaluation de mon travail de thèse. Je regrette de ne pas avoir eu l'occasion de bénéficier de votre accompagnement au cours d'un stage, car vos enseignements théoriques ont toujours été intéressants et enrichissants. Soyez assuré de mon respect.

Monsieur le Docteur Raymond ELAYLI

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à l'évaluation de mon travail. J'ai eu la chance de bénéficier de vos enseignements passionnants par le biais de l'IRCCADE. Soyez assuré de mon respect et de mon admiration.

Monsieur le Docteur Vincent LE ROY

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Vos enseignements sur les thérapies cognitives et comportementales, en particulier sur la psychose, ont été extrêmement enrichissants, et vous vous êtes toujours montré disponible pour des précisions supplémentaires. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Clélia QUILES

Je tiens à te remercier d'avoir accepté de diriger cette thèse. Tout au long de cet accompagnement, tu as été disponible et réactive. Merci pour ton implication, pour tes réponses à mes (nombreuses) questions, et pour ta bienveillance. Sois assurée de ma reconnaissance et mon respect.

Aux médecins que j'ai rencontrés tout au long de mon internat,
Les Dr DE CERVAL et ABIDI à l'UPC de Bergerac, les Dr MERIGLIER, ROLLAND et BARLATIER à l'unité Charcot de Cadillac, les Dr EMERIT et ARRIVE à Carreire 6, les Dr LE GRAND, FELIPE et GOSSE, ainsi que les autres pédopsychiatres libournais, le Pr AURIACOMBE et les Dr CARDON, DONON, DUBERNET, GELOT, HARLY, JAKUBIEC, SARRAM au CSAPA de Charles Perrens, et les Dr BENACCHIO, GROULIER, RAKOTOMALALA, REMINGOL et ROUX au Centre Psychothérapeutique de Lormont. Merci pour votre accompagnement, votre humanité, et vos enseignements toujours très riches au cours des semestres passés avec vous.

Aux équipes soignantes et paramédicales, qui m'ont tout autant apporté.

A mes co-internes,
Laura, Sandra, Héloïse et Siamak, Claire-Lise et Marie-Caroline, Giulia, Rachel, Boris, Simon, Samir et Serena. Merci pour votre soutien et votre aide au cours de ces semestres.
Lola, à tes côtés j'ai vécu mon semestre le plus intense à tous points de vue. Je suis heureuse que cela ait été toi, cela a forgé le début d'une belle amitié. Smile and wave, girl.

A mes collègues de promo d'IRCCADE,
Merci pour ces bons moments dans les intenses week-ends d'enseignement.

A mes parents,
Simplement merci. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci pour votre soutien et votre amour inconditionnels. Merci pour votre accompagnement. Il ne fait aucun doute que je n'en serais pas où j'en suis sans vous.

A ma famille, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, ma grand-mère,
L'éloignement géographique n'entrave en rien mes pensées et mon amour pour vous.

A Julien,
Tu partages ma vie depuis si peu, et pourtant si longtemps ! Merci d'arriver à gérer mes doutes et craintes. Merci de me supporter dans ces moments pas toujours simples. Merci pour ton humour (je sais que je vais regretter cette phrase). Merci pour ton soutien, ta tendresse et ton amour.

A ma meilleure amie, Jessica,
20 ans d'amitié maintenant ! Je crois que ce nombre est suffisant pour signifier toute l'affection que j'ai pour toi. Merci d'avoir toujours été là.

A mes amies de longue date, avec qui l'amitié résiste aux emplois du temps bien trop chargés.
Alexandra, traverser le lycée et les 10 ans de médecine sans toi n'aurait pas eu la même saveur. Merci pour ton soutien et ton humour à travers ces années.
Alyson, merci de m'avoir supportée (on peut dire dans les deux sens du terme, je crois, « fan n°1 » !), avec mes heures de révisions, et mon dialecte d'abréviations que tu aimes tant ... (EDM TAS TPA TAG TOC TSPT TCC …).
Merci de rester présentes malgré tout.

A mes amis cavaliers,
Merci pour tous les bons moments passés ensemble, qui permettent de se changer les idées après des journées parfois éprouvantes.

Table des matières

1 Introduction 10
2 Contexte 11
2.1 Les thérapies cognitives et comportementales 11
2.1.1 Définitions 11
2.1.2 Historique 11
2.1.3 Principes 11
2.1.4 Caractéristiques 13
2.1.5 Déroulement 14
2.1.6 Efficacité 15
2.2 Les TCC dans la schizophrénie 17
2.2.1 Efficacité des TCC dans la schizophrénie 17
2.2.2 Recommandations françaises 19
2.2.3 Recommandations internationales 19
2.2.4 Techniques 20
2.2.4.1 Économies de jetons 21
2.2.4.2 Résolution de problèmes 21
2.2.4.3 La normalisation des symptômes psychotiques 22
2.2.4.4 Interventions pour les troubles des perceptions et les hallucinations 23
2.2.4.5 Interventions pour les idées délirantes 24
2.3 Les symptômes négatifs de la schizophrénie 27
2.3.1 Définition et distinctions 27
2.3.2 Psychométrie 29
2.3.3 Epidémiologie 30
2.3.4 Retentissement 31
2.3.4.1 Pour le sujet 31
2.3.4.2 Pour l'entourage 32
2.3.4.3 Pour le thérapeute 33
2.3.5 Traitements 33
2.3.5.1 Les traitements médicamenteux 33
2.3.5.2 Les traitements par stimulation cérébrale 37
2.3.5.3 Les interventions psychosociales 39
2.3.6 TCC des symptômes négatifs : le modèle émotionnel, cognitif et comportemental 39
3 Etude personnelle : revue de la littérature 44
3.1 Objectif 44
3.2 Méthodologie 44

3.3 Résultats 45
3.4 Discussion 55
3.4.1 Principaux résultats 55
3.4.2 Interprétation des résultats 55
3.4.2.1 La qualité des études 55
3.4.2.2 Une prise en charge globale 57
3.4.2.3 Catégories de symptômes 58
3.4.2.4 Modalités de suivi 59
3.4.2.5 Une efficacité différée 60
3.4.3 Limites 60
3.4.4 Perspectives 62
4 Conclusion 63
5 Annexes 64
5.1 Table des tableaux 64
5.2 Table des figures 65
5.3 Abréviations utilisées 66
6 Bibliographie 67

1 Introduction

La schizophrénie est une pathologie qui affecte environ 0,7% de la population mondiale, dont 600 000 personnes en France (Inserm 2014). Il s'agit d'un trouble hétérogène, se manifestant par plusieurs catégories de symptômes :

- Syndrome positif : hallucinations (perceptions sans objet), idées délirantes (altération du contenu de la pensée entraînant une altération du contact avec la réalité) ;
- Syndrome négatif : signes cliniques traduisant un appauvrissement de la vie psychique, au niveau affectif (émoussement des affects), cognitif (alogie), et comportemental (apragmatisme, retrait social) ;
- Syndrome de désorganisation : perte de l'unité psychique au niveau affectif, cognitif et comportemental (Favrod 2015; Guelfi and Rouillon 2012).

L'évolution de la pathologie est hétérogène : 20% des sujets souffrant de schizophrénie pourraient bénéficier d'une rémission complète, 20% présenteraient des rechutes sans que ne se produise une altération du fonctionnement, tandis que 40% présenteraient des rechutes accompagnées d'une altération du fonctionnement, et 20% souffriraient d'une pathologie sévère associée à un fort retentissement fonctionnel et peu de possibilités de rétablissement (Kingdon et Turkington 2011). Ainsi, dans la grande majorité des cas, la schizophrénie est à l'origine d'un handicap psychique (déficiences, limitations d'activités et restrictions de participation en lien avec la pathologie schizophrénique (WHO 2001; Legifrance 2005)), à différencier du handicap mental, provoqué par le retard mental et touchant les fonctions intellectuelles. Le handicap psychique peut concerner des activités complexes (telles que les activités domestiques, les déplacements, les loisirs, l'exercice d'une profession, les interactions sociales, la prise des médicaments), mais également des activités plus élémentaires (l'habillage, l'alimentation, l'hygiène) (Daléry et al. 2012; Handicap.fr 2013).

Même si les traitements antipsychotiques constituent la pierre angulaire de leur prise en charge thérapeutique (Daléry et al. 2012; HAS 2007; APA 2009; NICE 2015), les sujets souffrant de schizophrénie peuvent également bénéficier de traitements non pharmacologiques, psychothérapeutiques (Kingdon et Turkington 2011). Les thérapies cognitives et comportementales ont par ailleurs connu un développement important ces dernières années dans la prise en charge des sujets souffrant de schizophrénie.

2 Contexte

2.1 Les thérapies cognitives et comportementales

2.1.1 Définitions

La cognition est l'acte de connaissance, elle consiste en l'acquisition, l'organisation et l'utilisation du savoir sur soi et le monde extérieur. Un comportement peut être défini comme un enchaînement ordonné d'actions destinées à adapter l'individu à une situation telle qu'il la perçoit et l'interprète. Les émotions sont caractérisées par des sensations physiques de plaisir ou de déplaisir correspondant à des modifications physiologiques en réponse à des stimuli environnementaux, dont la transformation en affect (phénomène mental), dépend de l'interprétation de la situation (Cottraux 2017).

Les thérapies cognitives et comportementales sont des psychothérapies verbales dont le but est d'apprendre au sujet certaines compétences afin de l'aider à mieux faire face à ses problèmes (Guelfi and Rouillon 2012). Elles représentent l'application de la psychologie scientifique à la psychothérapie, et interviennent à ces différents niveaux : cognitif, comportemental et émotionnel (Cottraux 2017).

2.1.2 Historique

La « thérapie comportementale » a été développée initialement par Lindsey et Skinner en 1953. Elle était alors centrée sur les modifications du comportement de l'individu. Par la suite, Beck, à partir de 1959, développe la « thérapie cognitive ». L'intégration des données de la psychologie cognitive à l'approche comportementale a permis d'aboutir à la forme actuelle. Aujourd'hui, on parle donc de « thérapie cognitivo-comportementale » (ou « thérapie cognitive et comportementale »), car même si la thérapie cherche à agir sur le comportement, la modification des systèmes de croyance conscients et inconscients est au centre du processus thérapeutique (Guelfi and Rouillon 2012; Cottraux 2017).

Depuis les années 1990, se développe la « troisième vague » des TCC, dite « émotionnelle », centrée sur les relations entre les comportements, les émotions, les cognitions et la personnalité. Elle comporte trois approches principales : la TCC des troubles de la personnalité ou thérapie des schémas, la thérapie d'acceptation et d'engagement et la *mindfulness* (thérapie de pleine conscience) (Cottraux 2017).

2.1.3 Principes

Le modèle comportemental se base sur les théories de l'apprentissage, notamment les théories du conditionnement :

- le conditionnement classique, pavlovien ou répondant, qui postule qu'une réponse anxieuse à un objet ou à une situation se développe secondairement à l'association entre

la peur et un stimulus neutre. Il est surtout impliqué dans le déclenchement d'un trouble (figure 1) ;

- le conditionnement opérant, skinnerien ou instrumental, montre que le comportement d'un individu est modifié par ses propres conséquences : il existe donc une relation fonctionnelle entre le comportement et les conséquences qui le suivent, appelée « renforcement ». Une action qui a des conséquences positives tendra à se répéter : c'est le renforcement positif. A l'inverse, des conséquences négatives provoqueront des comportements d'évitement ou d'échappement à la situation : le retrait d'un stimulus ou d'un événement désagréable augmentera la probabilité d'émission du comportement (renforcement négatif). L'absence de conséquences (positives ou négatives) aboutira progressivement à l'extinction du comportement de par l'absence de renforcement. Le conditionnement opérant est surtout impliqué dans le maintien d'un trouble (figure 2) ;
- l'apprentissage social, élaboré par Bandura, qui repose sur le principe de l'imitation de modèle ou *modeling* (Guelfi and Rouillon 2012; Cottraux 2017).

Stimulus inconditionnel	→	Réponse inconditionnelle
Stimulus inconditionnel + Stimulus neutre	→	Réponse inconditionnelle
Stimulus neutre	→	Stimulus conditionnel
Stimulus conditionnel	→	Réponse conditionnelle

Un stimulus neutre devient un stimulus conditionnel à l'origine d'une réponse conditionnelle par association avec un stimulus inconditionnel provoquant une réponse inconditionnelle

Figure 1 : Conditionnement classique : déclenchement d'une réponse par association, inspiré de Cottraux (2017)

Stimulus discriminant	→	Réponse A	→	Pas de conséquence
Stimulus discriminant	→	Réponse B	→	Conséquence positive
Stimulus discriminant	→	Réponse C	→	Pas de conséquence
		Seule la réponse B est renforcée		
Stimulus discriminant	→	Réponse conditionnelle	→	Renforcement

Figure 2 : Conditionnement opérant : sélection d'une réponse par renforcement, inspiré de Cottraux (2017)

Le modèle cognitif décrit le fonctionnement mental selon trois niveaux :

- préconscient, qui correspond aux pensées automatiques (dialogue interne) ;
- inconscient qui correspond aux schémas cognitifs (postulats inconditionnels ou conditionnels, représentant des interprétations personnelles de la réalité, ayant une

influence sur les stratégies d'adaptation et aboutissant à des règles rigides de fonctionnement) ;

- entre les deux, un processus de passage que sont les erreurs logiques ou distorsions cognitives qui sont à l'origine des interprétations qui confirment les schémas (Cottraux 2017).

Les travaux de LeDoux (1998) ont permis de proposer une modélisation de la biologie des émotions et de leurs relations avec les facteurs cognitifs. Les voies du traitement de l'information émotionnelle seraient divisées en une voie courte, automatique et inconsciente à l'origine d'une réponse émotionnelle rapide (peur, réactions anxieuses) via le thalamus et l'amygdale, et une voie longue via le cortex sensoriel et préfrontal permettant un traitement conscient et plus long de l'information. Les possibles actions de la thérapie comportementale viseraient alors la voie courte, émotionnelle, et la thérapie cognitive la voie longue, plus rationnelle. Ce modèle est en faveur d'une thérapie cognitive et comportementale qui permettrait d'agir à la fois sur les émotions, les cognitions, et les comportements (Cottraux 2017; LeDoux 1998).

2.1.4 Caractéristiques

Les TCC se distinguent d'autres psychothérapies par trois caractéristiques principales :

- l'accent est mis sur les causes actuelles du comportement problème, les difficultés actuelles du sujet qui sont accessibles à son observation ;
- le changement durable du comportement est évalué (utilisation d'échelles ou de questionnaires pour l'anxiété, la dépression ou d'autres perturbations émotionnelles, avant et après la thérapie), et considéré comme un critère majeur de réussite de la thérapie ;
- les procédures de traitement sont décrites objectivement et sont donc reproductibles par d'autres thérapeutes pour des sujets ayant des difficultés similaires. Cette démarche thérapeutique codifiée est issue de la psychologie des apprentissages, des émotions, de la psychologie cognitive, etc (Guelfi and Rouillon 2012; AFTCC 2015).

Elles possèdent également d'autres caractéristiques :

- la participation active du sujet dans son auto-observation (émotions, dialogues intérieurs, comportements) ;
- le style relationnel thérapeute – patient, collaboratif, qui intègre l'empathie, la bienveillance, l'authenticité ;
- l'utilisation par le thérapeute de méthodes d'entretien spécifiques (Guelfi and Rouillon 2012; Beck 1976; Beck et al. 1979) :

    - le questionnement ouvert ou « socratique » ;
    - l'utilisation d'un discours informatif sur les troubles, faisant référence à l'« éducation thérapeutique » ;
    - l'emploi de reformulations pour maintenir l'alliance thérapeutique et surtout faire avancer le sujet dans son auto-exploration, favoriser la découverte guidée ;
    - la valorisation et le renforcement de chaque avancée dans l'exploration de soi (Guelfi and Rouillon 2012; Safran and Segal 1990) ;
- le thérapeute construit un programme thérapeutique personnalisé en fonction des données cliniques et psychologiques ;
- la construction d'un contrat thérapeutique comportant les objectifs de la thérapie, les moyens mis en œuvre, le nombre approximatif des séances et la durée des entretiens (la majorité des contrats comprenant une quinzaine de séances sur 6 mois) ;
- la transmission des outils et l'acquisition par les sujets de méthodes pour dépasser leurs difficultés émotionnelles qu'ils pourront reproduire seuls si besoin, pendant et après la thérapie.

Ces éléments constituent les caractéristiques de la TCC (Guelfi and Rouillon 2012).

2.1.5 Déroulement

Les TCC comportent classiquement sept étapes : le diagnostic, la motivation au changement, le rapport collaboratif et l'alliance thérapeutique, l'analyse fonctionnelle, le partage du modèle et la définition d'un objectif au traitement, la mise en œuvre d'un programme fondé sur les théories de l'apprentissage et les théories cognitives, l'évaluation des résultats du traitement (Cottraux 2017).

L'indication est posée après plusieurs entretiens préliminaires. Le premier temps, qui ne présente pas de caractéristiques propres aux TCC, consiste en un recueil de données cliniques, anamnestiques et des attentes du sujet. Le diagnostic se fonde sur le DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition) ou la CIM-10 (Classification Internationale des Maladies, 10ème révision). La motivation au changement doit être évaluée, puisque la thérapie nécessite la participation active du sujet (Guelfi and Rouillon 2012; Cottraux 2017; Mirabel-Sarron and Vera 2011).

L'alliance thérapeutique et le rapport collaboratif doivent être installés. Alford et Beck (1997) ont défini la relation thérapeutique en thérapie cognitive comme une relation de collaboration empirique qui serait comparable à celle de deux savants travaillant ensemble sur un problème. Elle est nécessaire mais non suffisante pour la thérapie : le changement est dû aux capacités du sujet et non uniquement à la relation (Cottraux 2017; Alford and Beck 1997).

Puis est débutée « l'analyse fonctionnelle » qui représente une analyse synchronique et diachronique des difficultés du sujet, permettant au thérapeute une conceptualisation de la souffrance et le choix d'orientations thérapeutiques adaptées. Elle définit en les termes les plus précis possibles les émotions (affects, sensations physiques), les cognitions (pensées, images mentales, monologues intérieurs, etc.), les comportements dit ouverts (moteurs) ou couverts (intra-psychiques) et prend également en compte la dimension historique du trouble. Son but est de proposer une hypothèse concernant la constitution et le maintien du trouble, d'identifier les problèmes-cibles dont la résolution permettra la modification durable du comportement. C'est donc à partir des hypothèses formulées dans l'analyse fonctionnelle que le thérapeute peut choisir des techniques semblant convenir au sujet parmi l'ensemble des méthodes existantes (Guelfi and Rouillon 2012; Cottraux 2017).

Une explication du problème psychopathologique et des techniques qui pourront être employées est ensuite proposée au sujet. Les objectifs du traitement sont définis en termes concrets et pratiques entre le thérapeute et le patient (Cottraux 2017).

Le programme thérapeutique peut alors être mis en œuvre. Il utilise les principes et les techniques définis au préalable avec le sujet. Il développe, avec l'aide du thérapeute, la capacité d'autorégulation de ses comportements, ce qui lui permettra de généraliser à l'extérieur de la thérapie les changements qui y ont été appris (Cottraux 2017).

En fin de thérapie, une évaluation est effectuée en comparant les mesures répétées qui ont été réalisées avant, durant et après le traitement (Cottraux 2017).

Au total, il s'agit d'une thérapie structurée, centrée par des objectifs comportementaux évaluables orientés vers le présent et le futur. Les TCC n'ignorent cependant pas le poids du passé, mais elles le considèrent plutôt sous l'angle de l'apprentissage : le sujet a appris par conditionnement un certain nombre de réponses comportementales ou cognitives dysfonctionnelles (Guelfi and Rouillon 2012).

2.1.6 Efficacité

L'évaluation des TCC a fait l'objet de nombreuses méta-analyses et études contrôlées randomisées. Le tableau 1 est inspiré du rapport d'expertise Inserm (2004) *Psychothérapie : trois approches évaluées* et résume les résultats obtenus avec les techniques de l'approche cognitive et comportementale dans les différents troubles évalués ainsi que le niveau de preuve associé (Inserm 2004).

Pathologies	Études retenues	Principaux résultats
Troubles anxieux		
Agoraphobie	2 méta-analyses	Efficacité prouvée de la TCC
Trouble panique	1 méta-analyse	Efficacité prouvée de la TCC ; diminution significative des attaques de panique
Trouble de l'anxiété généralisée	1 méta-analyse	Efficacité prouvée de la TCC ; maintien de l'effet après la fin du traitement
Phobie sociale	3 méta-analyses	Efficacité prouvée de la TCC ; maintien de l'effet au cours du suivi
Stress post-traumatique	2 méta-analyses	Efficacité prouvée de la TCC ; maintien au suivi
Trouble obsessionnel compulsif	3 méta-analyses	Efficacité prouvée de la TCC
Phobie spécifique	6 études contrôlées	Présomption d'efficacité de la TCC
Troubles de l'humeur		
Dépression d'intensité moyenne ou légère en ambulatoire	3 méta-analyses	Efficacité prouvée de la TCC
Dépression hospitalisée	1 méta-analyse	Efficacité prouvée de la TCC
Dépression du sujet âgé	1 méta-analyse	Efficacité prouvée de la TCC
Trouble bipolaire traité par médicaments psychotropes	1 méta-analyse	Présomption d'efficacité de la TCC
Schizophrénie		
Schizophrénie chronique traitée par antipsychotiques	3 méta-analyses	Efficacité prouvée de la TCC
Schizophrénie en période aiguë traitée par antipsychotiques	1 méta-analyse	Présomption d'efficacité de la TCC
Troubles de la personnalité		
Personnalité borderline	2 méta-analyses, 5 études contrôlées	Efficacité prouvée de la TCC
Personnalité évitante	1 étude contrôlée	Présomption d'efficacité de la TCC
Troubles de l'usage		
Alcoolodépendance	2 méta-analyses, 1 revue	Efficacité prouvée de la TCC
Troubles du comportement alimentaire		
Boulimie	4 méta-analyses	Efficacité prouvée de la TCC à court terme

Hyperphagie boulimique	6 études contrôlées	Présomption d'efficacité de la TCC
Anorexie	1 étude contrôlée post-hospitalisation	Présomption d'efficacité pour la prévention des rechutes après reprise de poids
Troubles anxieux et dépressifs de l'enfant et de l'adolescent		
Troubles dépressifs d'intensité modérée	2 méta-analyses	Présomption d'efficacité de la TCC
Troubles anxieux	6 études contrôlées	Présomption d'efficacité de la TCC mais pas d'études spécifiques par type de trouble

Tableau 1 : Effet des interventions cognitives et comportementales inspiré du rapport d'expertise *Psychothérapie : trois approches évaluées* (Inserm 2004)

Les TCC ont donc fait la preuve de leur efficacité dans la majorité des troubles évalués. On peut résumer les niveaux de preuve de l'efficacité comme suit (tableau 2).

Troubles	Efficacité prouvée de la TCC	Présomption d'efficacité de la TCC
Troubles anxieux	Agoraphobie, trouble panique, trouble de l'anxiété généralisée, phobie sociale, stress post-traumatique, trouble obsessionnel compulsif	Phobie spécifique
Troubles de l'humeur	Dépression d'intensité moyenne ou légère en ambulatoire, dépression hospitalisée, dépression du sujet âgé	Trouble bipolaire traité par médicaments psychotropes
Schizophrénie	Schizophrénie chronique traitée par antipsychotiques	Schizophrénie en période aiguë traitée par antipsychotiques
Troubles de la personnalité	Personnalité borderline	Personnalité évitante
Troubles de l'usage	Alcoolodépendance	
Troubles du comportement alimentaire	Boulimie	Hyperphagie boulimique, anorexie
Troubles anxieux et dépressifs de l'enfant et de l'adolescent		Troubles dépressifs d'intensité modérée, troubles anxieux

Tableau 2 : Niveaux de preuve de l'efficacité de la TCC, inspiré du rapport d'expertise *Psychothérapie : trois approches évaluées* (Inserm 2004)

Les TCC, associées ou non aux médicaments, sont donc efficaces pour la plupart des troubles rencontrés en psychiatrie (Guelfi and Rouillon 2012; Inserm 2004).

2.2 Les TCC dans la schizophrénie

2.2.1 Efficacité des TCC dans la schizophrénie

Selon le rapport de l'Inserm (2004), les données de la littérature concernant les sujets souffrant de schizophrénie en phase aiguë ou hospitalisés ont établi une présomption d'efficacité

à court terme des thérapies cognitives et comportementales associées aux antipsychotiques (1 méta-analyse (Cormac et al. 2002)). Concernant les sujets souffrant de schizophrénie stabilisés et suivis en ambulatoire, 3 méta-analyses (Benton and Schroeder 1990; Corrigan 1991; Wunderlich et al. 1996) établissent l'efficacité de l'approche cognitivo-comportementale, en association avec un traitement médicamenteux, sur l'acquisition d'habiletés sociales ou l'amélioration de la gestion des émotions, avec un suivi moyen à 5 mois. Les évaluations comparatives retrouvent :

- en période non aiguë : une meilleure efficacité des thérapies structurées par rapport à une thérapie de soutien, une meilleure efficacité de la TCC et la Thérapie Familiale (TF) par rapport à la Thérapie Psychodynamique (TP), peu de différences d'efficacité entre TF (avec éducation thérapeutique) et TCC ;
- en période aiguë : une meilleure efficacité de la TCC par rapport à une thérapie de soutien ou une thérapie standard de « récréation » (Inserm 2004).

Des revues de la littérature (Dickerson 2000; Rector and Beck 2001) et des méta-analyses (Gould et al. 2001; Pilling et al. 2002), y compris récentes (Sarin et al. 2011; Jauhar et al. 2014) d'essais contrôlés randomisés ont confirmé l'efficacité des techniques cognitives et comportementales pour les personnes ayant des symptômes psychotiques persistants. D'après Kingdon et Turkington (2011), un résumé des résultats de différentes études suggèrent un effet sur l'ensemble des symptômes avec des preuves de durabilité dans le cas de vingt séances de thérapie cognitive sur six mois à un an, effectuées par des thérapeutes bien entraînés et supervisés. Ceux qui bénéficient de cette thérapie ont tendance à avoir une meilleure adhésion à la médication antipsychotique et à passer moins de temps à l'hôpital quand celle-ci est suivie. Ces interventions apparaissent comme efficaces relativement à leurs coûts (Kingdon and Turkington 2011).

Dans la revue de la littérature du NICE (2014a) de 31 essais contrôlés randomisés, les TCC sont efficaces pour réduire la ré-hospitalisation jusqu'à 18 mois après la fin du traitement, et la durée d'hospitalisation est également réduite (8,26 jours en moyenne). Les TCC permettent de réduire la sévérité des symptômes (scores PANSS, BPRS) à la fois à la fin du traitement et à 12 mois de suivi, et permettent aussi une amélioration du fonctionnement social jusqu'à 12 mois. Concernant les hallucinations, évaluées par la PSYRATS, les données montrent un effet sur les mesures des hallucinations en fin de traitement, ainsi que la compliance aux voix, la fréquence, la croyance en les voix avec une taille d'effet importante. Il y avait peu de preuves en ce qui concernait les idées délirantes. Les analyses en sous-groupes montrent un effet dans la phase de stabilisation, avec ou sans symptômes persistants, en particulier il était observé une réduction

des symptômes négatifs jusqu'à 24 mois après la fin du traitement. Un effet faible à modéré des TCC a également été constaté pour la réduction de la dépression par rapport aux groupes témoins. Une revue systématique sur le plan économique également effectuée par le NICE montre des bénéfices chez les sujets souffrant de schizophrénie sans coût additionnel. Les TCC permettraient des économies au *National Health Service* (NHS), liées à la réduction des taux d'hospitalisation.

La mise à jour des recommandations de l'APA (2009) indique que les études continuent à aller dans le sens d'une efficacité des TCC dans la réduction des symptômes positifs, négatifs, et le fonctionnement social (Startup et al. 2004; Turkington et al. 2006a, 2006b, 2008; Trower et al. 2004).

2.2.2 Recommandations françaises

D'après les recommandations de la HAS (2007) sur la schizophrénie, les interactions cognitives et/ou comportementales s'adressent au patient en complément des autres moyens thérapeutiques mis en œuvre (pharmacologiques avec les antipsychotiques, interventions psychosociales, accompagnement dans les structures hospitalières et extra-hospitalières, etc.). Leur mise en place peut débuter dès la phase initiale de la maladie. Les interventions au long cours sont plus efficaces sur les symptômes psychotiques que les interventions brèves. Les séances, individuelles ou en groupe, ont lieu une à deux fois par mois, pendant plusieurs mois (HAS 2007).

2.2.3 Recommandations internationales

D'après les recommandations pour le traitement des sujets souffrant de schizophrénie de l'APA (2004), les personnes souffrant de symptômes psychotiques résiduels malgré le traitement pharmacologique pourraient tirer des bénéfices d'une TCC. En effet, les études contrôlées portant sur la TCC ont retrouvé des bénéfices pour la réduction de la sévérité des symptômes psychotiques persistants. La plupart des études ont été réalisées de manière individuelle durant plusieurs mois au moins, certaines études portaient sur des thérapies de groupe ou d'une durée plus courte. Dans toutes les études, les praticiens qui avaient pratiqué ces TCC avaient reçu une formation spécialisée dans cette approche. Les éléments des interventions incluaient une compréhension partagée de la pathologie entre le patient et le thérapeute, l'identification de symptômes-cibles, et le développement de stratégies spécifiques cognitives et comportementales pour la gestion de ces symptômes. De plus, les techniques de TCC pourraient permettre :

- d'améliorer les répercussions des symptômes psychotiques positifs dans les formes résistantes avec peu de risques d'effets secondaires (APA 2004; Cormac 2002; Sensky et al. 2000) ;
- de participer à la prise en charge d'un trouble de l'usage (APA 2004).

La mise à jour de l'APA (2009) confirme le rôle de la TCC à la fois dans la réduction des symptômes positifs et négatifs et l'amélioration du fonctionnement social. Elle pourrait être réalisée de manière individuelle ou en groupe avec des bénéfices semblables chez les patients souffrant de schizophrénie avec des symptômes résiduels. Cependant, il n'y avait pas de preuve conséquente concernant l'utilisation de la TCC pour une symptomatologie psychotique aiguë (APA 2009).

D'après les recommandations du NICE (2014b), les interventions psychologiques ont apporté la preuve de leur efficacité en association avec les traitements antipsychotiques (TCC ou TF). Il existe en revanche peu de données en ce qui concerne les TCC ou TF seules (sans traitement antipsychotique). Les TCC sont recommandées dans les premiers épisodes psychotiques, les décompensations aiguës des troubles psychotiques en particulier la schizophrénie, ainsi qu'en phase de convalescence chez les sujets avec des symptômes psychotiques positifs ou négatifs persistants, et également chez les sujets en rémission. Les TCC peuvent également être utiles dans le cas des symptômes d'état de stress post-traumatiques chez les sujets souffrant de trouble psychotique ou de schizophrénie (documentés dans environ un tiers des cas).

Les TCC doivent se dérouler sur au moins 16 séances, et faire en sorte que les sujets puissent établir des liens entre leurs émotions, pensées ou actions, et leurs symptômes et/ou fonctionnement passés ou actuels, et permettre la réévaluation de leurs perceptions, croyances ou raisonnements en lien avec les symptômes cibles. Elles permettent de proposer des méthodes alternatives pour la gestion du symptôme-cible, de réduire la souffrance, d'améliorer le fonctionnement (NICE 2015).

2.2.4 Techniques

Les TCC sont généralement conduites en entretiens duels. Une relation empathique et non menaçante est construite, au cours de laquelle le sujet élabore sur ses expériences à propos de la schizophrénie. Des symptômes spécifiques sont identifiés comme problématiques par le patient et/ou le thérapeute, et des objectifs à la thérapie sont définis. Le thérapeute ne remet pas en question la rationnalité des symptômes, mais aide le sujet, à travers des questions guidées, à se concentrer sur ses propres croyances à propos de ses symptômes, et les mécanismes que le sujet a élaboré pour y faire face (APA 2004).

Plusieurs techniques de TCC peuvent être utilisées dans la schizophrénie. On trouve à la fois des techniques comportementales, cognitives, et de « troisième vague » (cf partie 2.1.2).

2.2.4.1 Économies de jetons

Il s'agit d'un système de renforcement. Cette technique consiste à établir une liste de comportements que l'institution et le patient désirent conjointement voir modifiés et, en parallèle, une liste de renforçateurs que le sujet désire obtenir en échange de l'émission de comportements. Cela peut être utilisé chez des sujets présentant des altérations cognitives. Cette technique peut être utilisée en institution.

Ainsi, le sujet reçoit en échange de l'émission du comportement, dans des conditions qui sont spécifiées par un programme, des jetons ou des points positifs de crédit. Le renforcement doit avoir lieu aussitôt après l'émission du comportement. Ce jeton peut ensuite être converti en renforçateur. Les renforçateurs sont des objets de « luxe », des privilèges, etc. L'ensemble des principes du conditionnement opérant et de l'apprentissage par imitation s'applique à ce type de programme. L'avantage des jetons sur d'autres formes de renforçateurs est qu'ils permettent un renforcement immédiat du comportement, les comportements peuvent donc être renforcés à n'importe quel moment. Les comportements peuvent se maintenir pendant de longues périodes.

Les économies de jetons peuvent également servir pour freiner des comportements non adaptés : le coût de la réponse, tel une amende, définit la relation entre un comportement inadapté (violence, etc.) et un retrait de jetons. Une autre approche plus efficace pour freiner des comportements inadaptés peut être le renforcement différentiel des autres comportements, en particulier les comportements incompatibles avec le comportement inadapté (par exemple, renforcer si un patient agressif fait la queue patiemment ou parle d'une manière amicale). Cependant, il faut être vigilant à certains détournements, par exemple la création de fausse monnaie (Cottraux 2017).

2.2.4.2 Résolution de problèmes

L’altération des fonctions exécutives est une des altérations les plus marquées et constantes chez les sujets souffrant de schizophrénie (Favrod 2015; Fioravanti et al. 2005). Des techniques de résolution de problème sont utilisées en TCC afin de pallier à ces difficultés.

Dans un premier temps, le sujet établit la liste des situations problèmes. La résolution de problèmes comporte les étapes suivantes :

- définir le problème ;
- élaborer des solutions ;
- évaluer les solutions en termes d'arguments pour et contre ;

- prendre une décision ;
- exécuter la décision ;
- évaluer les résultats ;
- si les résultats obtenus sont insatisfaisants, recommencer à l'étape 1 en redéfinissant et en reformulant le problème.

La résolution de problème est d'abord appliquée à une situation abstraite pour réaliser une simulation, et sera ensuite appliquée à des situations concrètes (chercher du travail, chercher un logement, rencontrer des amis, etc.) (Cottraux 2017).

2.2.4.3 La normalisation des symptômes psychotiques

Une intervention essentielle est la normalisation des symptômes psychotiques. Elle permet au sujet de parler plus librement de ses symptômes. En effet, la crainte d'être considéré « comme un fou », d'être stigmatisé (crainte d'imprévisibilité, de gêne, de violence de la part d'autrui) peut amener le sujet à nier leur existence. La normalisation des symptômes psychotiques vise à mettre en évidence l'existence d'un continuum entre l'expérience normale et l'épisode psychotique. Les idées délirantes et hallucinations sont plus fréquentes dans la population générale que ce qui pourrait être présumé, en particulier dans certaines situations chez des sujets sains : privation de sommeil, privation sensorielle, haute montagne, peur ou traumatisme, deuil, origine organique (fièvre, toxiques, sevrages), etc (Favrod 2015; Stip and Letourneau 2009; Verdoux and van Os 2002; Lund 1985; Grassian 1983; Slade 1984; Brugger et al. 1999). L'intensité est variable et peut aller jusqu'à un syndrome de persécution. Les idées délirantes et hallucinations apparaissent donc comme une réaction normale du système nerveux face à des stress, en fonction de la vulnérabilité individuelle : une personne peu vulnérable au développement d’un trouble psychotique aura besoin de davantage de stress pour présenter des symptômes psychotiques, tandis qu'une personne présentant une vulnérabilité importante pourra présenter des symptômes psychotiques dans des conditions normales de stress. Le sujet peut réduire sa vulnérabilité en prenant des traitements antipsychotiques et par le biais d'une thérapie, ou réduire l'impact du stress en l'évitant ou en augmentant sa capacité à faire face (Favrod 2015; Kingdon and Turkington 2011).

La normalisation a pour objectifs de favoriser la compréhension des symptômes, réduire la « crainte de devenir fou », faciliter la ré-attribution des hallucinations et les explications alternatives aux idées délirantes, améliorer l'estime de soi, réduire l'isolement, réduire la stigmatisation par les autres et par le sujet lui-même (Kingdon and Turkington 2011). Cependant, la normalisation comporte le risque de minimiser les problèmes (Kingdon and Turkington 2011).

2.2.4.4 Interventions pour les troubles des perceptions et les hallucinations

Selon le modèle cognitif, les hallucinations auditives représentent des pensées automatiques perçues par le sujet comme provenant de l'extérieur (biais d'attribution externe). Elles peuvent être maintenues par des comportements de recherche de sécurité (comme l'évitement), des explications dysfonctionnelles ou des niveaux d'affects élevés. Le travail sur les hallucinations auditives comporte :

- la clarification de la nature exacte et l'impact de l'expérience hallucinatoire, ainsi que le déclenchement, les réponses comportementales, cognitives et affectives ;
- la participation à un groupe de personnes entendant des voix peut être utile pour réduire l'isolement et soulager le sujet ;
- la ré-attribution des hallucinations auditives en collaboration :
    - découvrir les croyances sur l'origine des voix (un enregistrement audio des voix peut être essayé quand le sujet a une incertitude concernant les origines et la nature des voix) ;
    - définir le pourcentage de conviction ;
    - discuter les croyances concernant l'origine des voix, chercher des explications en collaboration et les tester : l'objectif est de permettre au sujet d'envisager la possibilité que les voix pourraient être ses propres pensées ;
- la réalisation d'un journal où le sujet relève l'activité des voix, pour explorer leur déclenchement et leurs fluctuations, ainsi que les différentes réponses émises par le sujet ;
- l'élaboration de stratégies pour faire face : contrôle comportemental (tel que faire de l'exercice physique, écouter de la musique), socialisation, contrôle cognitif (comme la distraction, la focalisation sur la voix en restant détendu, utilisation de réponses rationnelles comme la normalisation par exemple) ;
- la réduction des facteurs d'exacerbation affective (colère, frustration, anxiété) ;
- l'identification et le travail sur les schémas dysfonctionnels qui sont liés aux hallucinations et qui les entretiennent (Kingdon and Turkington 2011).

Il est à souligner que les stratégies de distraction ou d'évitement des symptômes psychotiques seraient peu efficaces, voire pourraient aggraver les hallucinations auditives en les rendant plus proéminentes (Favrod 2015; Chaix et al. 2014), en effet la volonté de supprimer une pensée peut augmenter la fréquence de cette pensée non désirée (Favrod 2015; Wegner et al. 1987).

Pour les troubles des perceptions, il est recommandé d'utiliser des exercices d'exposition aux perceptions anormales, pour réduire l'anxiété associée aux symptômes. Les approches de la troisième vague (ACT, pleine conscience) permettraient de changer le rapport au symptôme (hallucination auditive, sensation de contrôle par autrui) en observant ces symptômes en état de relaxation ou de pleine conscience, plutôt que de lutter contre elles ou de les éviter (Favrod 2015; Chadwick et al. 2005; Bach and Hayes 2002).

2.2.4.5 Interventions pour les idées délirantes

Il existe plusieurs interventions pour les idées délirantes : l'entraînement métacognitif, la remise en question verbale des preuves qui sous-tendent les idées délirantes, la construction de tests dans la réalité, la thérapie cognitive centrée sur la modification des croyances.

Il existe, dans la schizophrénie, des biais cognitifs (ou distorsions cognitives). Ce sont des distorsions de l'acquisition, du traitement et de l'interprétation de l'information, qui aboutissent à des erreurs de raisonnement, une tendance à interpréter les événements de façon partiale ou déformée (Favrod 2015; Andreou et al. 2014). Ils peuvent être impliqués dans la formation et/ou le maintien des idées délirantes dans cette pathologie (Bell et al. 2006). Les biais cognitifs les plus fréquemment identifiés dans la schizophrénie sont les suivants (Favrod 2015) :

- Le saut aux conclusions : beaucoup de sujets souffrant de schizophrénie ont tendance à tirer des conclusions hâtives, à avoir besoin de moins d'informations que les sujets sains pour parvenir à une conclusion (Peters and Garety 2006; So et al. 2012) ;
- Le style d'attribution : l'attribution représente le fait d'inférer des causes pour des événements (soi-même, autrui, le hasard, etc). Beaucoup de sujets souffrant de schizophrénie tendent à expliquer les événements par une seule raison. Des données suggèrent que les personnes ayant des idées de persécution auraient tendance à attribuer les événements négatifs aux autres, et les événements positifs à eux-mêmes (Bentall et al. 2001; Kinderman and Bentall 1997) ;
- La capacité à tenir compte des preuves infirmantes : les personnes souffrant d'un trouble psychotique ont tendance à maintenir leur fausse interprétation malgré des preuves infirmantes (Moritz and Woodward 2006b) ;
- La théorie de l'esprit : les sujets souffrant de trouble psychotique ont plus de difficulté à identifier et évaluer les expressions faciales, et déduire les intentions d'autrui à partir d'un comportement. Ainsi, ils ont tendance à interpréter les expressions faciales ou les actes (Brüne 2005) ;
- La mémoire et la confiance augmentée dans les erreurs : les sujets souffrant de schizophrénie sont plus fortement persuadés de leurs souvenirs erronés que la

population générale, alors que la confiance dans les souvenirs corrects est diminuée (Moritz et al. 2006; Moritz and Woodward 2006a) ;

- L’estime de soi et l’humeur : les sujets souffrant de trouble psychotique ont souvent une faible estime d’eux-mêmes (Freeman et al. 1998). Des données suggèrent une corrélation entre les idées délirantes de persécution, la dépression, et la faible estime de soi (Drake et al. 2004).

Une des techniques pour travailler sur les biais cognitifs est le programme d’entraînement métacognitif développé par Moritz et al. (2007). La métacognition constitue la capacité à penser nos propres processus mentaux (Favrod 2015; Flavell 1979). Ce programme vise à rendre les sujets conscients des distorsions cognitives qu'ils présentent, les aider à voir de façon critique. Dans une séance de groupe, des exercices pointant chaque biais permettent de démontrer la faillibilité de l'esprit. Les participants partagent leurs expériences et apprennent à reconnaître les biais cognitifs dans la schizophrénie (Favrod 2015). Plusieurs études ont montré l’efficacité de l’entraînement métacognitif sur la réduction des idées délirantes (Erawati et al. 2014; Favrod et al. 2014; Moritz et al. 2014).

La remise en question des preuves qui sous-tendent les idées délirantes est basée sur l'idée que pour un événement particulier, il existe plusieurs interprétations. Il s'agit de reprendre les preuves en faveur des idées délirantes obtenues dans l'analyse fonctionnelle, et de rechercher des explications alternatives à ces différentes preuves. Cela se fait toujours de la preuve la plus faible vers la preuve la plus forte. L'intervenant utilise le questionnement socratique, car c'est le sujet qui doit générer des preuves alternatives. En effet, réfléchir à la place du sujet ne lui permettra pas de lutter contre le processus de saut aux conclusions, le but n'étant pas de changer sa conviction mais soutenir la réflexion et aider à explorer les conclusions qu'il a tirées. La remise en question des preuves comporte plusieurs étapes :

- évaluation du degré de conviction dans la croyance entre 0 et 100% ;
- sélection d'une preuve dans la liste, de la moins forte vers la plus forte ;
- obtention de précisions pour visualiser la situation (comment la personne est arrivée à cette conclusion) ;
- demander au sujet de trouver une hypothèse alternative, garder une attitude ouverte par rapport aux nouvelles interprétations ;
- utilisation de la contradiction hypothétique par le raisonnement conditionnel, ce qui permet de vérifier si le sujet est ouvert à des preuves contredisant sa croyance ;
- exploration de la signification de la croyance ;

- décentration : aider le sujet à changer de point de vue, en imaginant la situation sous l'angle de quelqu'un d'autre (Favrod 2015) ;
- si le sujet ne parvient pas à trouver des hypothèses alternatives, le thérapeute peut utiliser des situations qui ne le concernent pas afin de favoriser l'entraînement : par exemple le *Michael's game* est un jeu pour entraîner le raisonnement par hypothèse (Khazaal et al. 2011).

La construction de tests dans la réalité constitue une technique à la fois cognitive (construction du test) et comportementale (réalisation du test). La construction du test doit être réalisée par le sujet, et non pas imposée par le thérapeute ce qui risquerait d'augmenter la conviction en les idées délirantes ou de ne pas avoir de sens pour le sujet. Le test dans la réalité se construit comme suit :

- choisir la croyance à tester ;
- évaluer le degré de conviction dans la croyance sur une échelle allant de 0 à 100% ;
- construire l'expérience pour tester la croyance ;
- faire une prédiction ;
- identifier les problèmes éthiques (le test cherche à réduire la souffrance et non à l'augmenter, il n'est pas considéré comme éthique si il ne diminue pas les convictions dans la croyance) ou les risques pour le sujet ou pour autrui ;
- identifier les variables parasites ;
- trouver les moyens de contrôler les variables parasites ;
- conduire l'expérience ;
- évaluer le résultat de l'expérience ;
- évaluer le degré de conviction dans la croyance sur une échelle allant de 0 à 100% ;
- définir une croyance alternative à la croyance définie à la première étape (Favrod 2015).

La thérapie cognitive centrée sur la modification des croyances issue du modèle cognitif de Beck (initialement dans le traitement des états dépressifs et des troubles anxieux) a également été transposée au traitement de la schizophrénie. Les croyances délirantes sont une tentative de donner un sens à des expériences vécues dans le passé, ou bien une manière d'interpréter des phénomènes sensoriels qui sont liés à la schizophrénie (Cottraux 2017). Le but est de modifier progressivement les systèmes de croyances à la base de l'expérience délirante. Elle se déroule comme suit :

- la méthode de discussion et de questionnement socratique, plutôt que la confrontation au sujet du caractère irréel des croyances : le thérapeute ne contredit pas les croyances

du sujet, il demande seulement de considérer les faits et d'envisager d'autres interprétations possibles ;

- aider le sujet à prendre conscience de son « attitude référentielle » (focalisation sur lui-même et sa conviction) : il faut l'aider à découvrir les pensées précédant l'apparition du délire afin de pouvoir les modifier, le sujet peut ainsi se rendre compte que lorsqu'il adopte une « attitude référentielle », le vécu délirant s'intensifie ;
- rechercher les distorsions cognitives qui ont précédé l'acceptation des croyances délirantes : il s'agit principalement dans le cas de la schizophrénie de la « personnalisation » (prendre les choses personnellement), l'« abstraction sélective » (prendre les choses en dehors de leur contexte), l'« inférence arbitraire » (tirer des conclusions sans preuves) ;
- contradiction des hypothèses sous-jacentes en demandant à quel point un fait hypothétique, qui entrerait en contradiction avec sa croyance, modifierait cette dernière ;
- test dans la réalité : si cette croyance est vraie, alors elle doit aboutir à telle conséquence, sinon elle est fausse ;
- revenir à l'expérience émotionnelle initiale (Favrod 2015; Kingdon and Turkington 2011; Cottraux 2017).

2.3 Les symptômes négatifs de la schizophrénie

2.3.1 Définition et distinctions

Le syndrome négatif constitue l'ensemble des symptômes traduisant un appauvrissement de la vie psychique (Geoffroy et al. 2014).

Historiquement, il correspond au syndrome autistique, décrit par Bleuler (Daléry et al. 2012; Bleuler 1911). Il s'agit d'une modification des rapports du sujet au monde, caractérisée par une perte de contact avec la réalité, au profit de la prédominance pour la vie intérieure. Il sera renommé syndrome négatif, à la suite des travaux d'Andreasen (Andreasen 1982).

Le syndrome négatif se traduit par des altérations au niveau émotionnel (émoussement des affects), au niveau cognitif (alogie), et au niveau comportemental (avolition, apragmatisme, retrait social) (Geoffroy et al. 2014) :

- L'émoussement des affects : l'expression émotionnelle est réduite, voire absente. Cela se manifeste au niveau facial (visage peu expressif, sourire rare, regard fixe), gestuel (corps figé), vocal (intonation de la voix). La réactivité émotionnelle est faible. Le sujet parait détaché, indifférent, il donne une impression de froideur ;

- L'alogie : il s'agit de la pauvreté du discours. Les sujets éprouvent des difficultés pour converser : ils peuvent présenter un temps de latence aux réponses, les réponses étant souvent brèves et laconiques, évasives, ils présentent peu de discours spontané ;
- L'apragmatisme : il s'agit de la perte de la capacité à entreprendre des actions, la capacité de planification est atteinte. Il peut se traduire par une incurie (négligence de l'hygiène, de la présentation, de l'habillement), une absence d'activité motrice, une anergie, au maximum une clinophilie. L'impression d'insouciance ou de négligence et le manque apparent de dynamisme ou de motivation entrainés par ce symptôme peuvent être vécus péniblement par les proches ;
- L'avolition : il s'agit d'une diminution de la motivation, de la capacité à mettre en œuvre et maintenir une activité nécessitant un engagement dans l'action. Les sujets présentent des difficultés pour initier et maintenir une action, ils présentent un manque de persistance et d'intérêt. La quantité et la qualité des activités récréatives diminuent. Des travaux (Gard et al. 2007) ont montré que ces difficultés seraient plutôt à la diminution du plaisir anticipatoire (en lien avec le déficit motivationnel), plutôt qu'à un déficit hédonique (le plaisir immédiat, consommatoire, serait donc conservé, le terme d'anhédonie porte donc sujet à débat) ;
- Le retrait social : il existe une perte de l'intérêt social. La vie relationnelle est pauvre, le sujet manifeste peu d'affection pour ses proches, il parait indifférent aux autres êtres humains, ne recherche pas de contact et n'établit pas de liens (ni superficiels ni intimes). Cela entraine progressivement un isolement social et un repli sur soi.

Dans la littérature, la classification des symptômes négatifs n'est pas consensuelle. Initialement, le syndrome négatif regroupait cinq entités : l'émoussement des affects, l'alogie, l'avolition, l'anhédonie, le déficit attentionnel (Andreasen 1982). Actuellement, on retrouve toujours d'autres classements : émoussement des affects, alogie, retrait social, anhédonie et avolition (Daléry et al. 2012; Kingdon and Turkington 2011; Guelfi and Rouillon 2012; Kirkpatrick et al. 2006).

Le déficit attentionnel ne peut plus être inclus dans le syndrome négatif. Il s'agit en réalité d'une altération cognitive. D'après le NIMH, dans le projet MATRICS (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) (Kirkpatrick et al. 2006), établissant un consensus sur les symptômes négatifs, les symptômes négatifs et les altérations cognitives représentent des domaines différents. Les symptômes négatifs sont donc à différencier des troubles cognitifs, qui peuvent également être présents dans la schizophrénie. En effet, 75 à 85% des sujets souffrant de schizophrénie présentent des performances

inférieures aux normes définies en population générale (Daléry et al. 2012; Holthausen et al. 2002). Les fonctions cognitives regroupent les capacités à traiter l'information, à acquérir des connaissances, et à les utiliser. Les fonctions les plus perturbées dans la schizophrénie sont l'attention, la vitesse de traitement, la mémoire épisodique (principalement en rappel libre) et les fonctions exécutives (fonctions permettant l'adaptation dynamique et la régulation du comportement en fonction de l'environnement, comprenant les processus de planification, d'autorégulation, et de gestion des conséquences avec rétrocontrôle) (Daléry et al. 2012; Heinrichs and Zakzanis 1998). La cognition sociale (reconnaissance faciale des émotions) est également altérée. Ces troubles cognitifs ainsi que leurs conséquences peuvent être diminués par le biais de la remédiation cognitive (Daléry et al. 2012; Wykes et al. 2011).

Il faut également distinguer les symptômes négatifs dits « primaires » et « secondaires » (Daléry et al. 2012; Carpenter et al. 1988). Les symptômes négatifs primaires, ou idiopathiques, sont directement liés au processus pathologique. Les symptômes négatifs secondaires sont, quant à eux, dus à des facteurs extrinsèques :

- la iatrogénie (syndrome extrapyramidal des neuroleptiques pouvant causer une raideur et un ralentissement des gestes y compris en ce qui concerne les expressions faciales, institutionnalisation prolongée induisant un manque de stimulations) ;
- la symptomatologie positive (repli social lié aux idées délirantes) ;
- une symptomatologie dépressive (ralentissement psychomoteur, repli social) ou anxieuse (anxiété sociale) ;
- des facteurs environnementaux (rejet, stigmatisation) (Guelfi and Rouillon 2012; Daléry et al. 2012; APA 2004).

Les symptômes négatifs secondaires sont susceptibles de s'améliorer avec une prise en charge adéquate.

2.3.2 Psychométrie

Il existe plusieurs échelles permettant d'évaluer les symptômes négatifs :

- La *SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms)* a été développée par Andreasen (1989). Il s'agit d'un entretien semi-structuré d'hétéro-évaluation composé de 25 items qui regroupe les cinq dimensions des symptômes négatifs (émoussement affectif, alogie, avolition, anhédonie-retrait social, déficit attentionnel). Pour chaque item, la sévérité est cotée de 1 (absente) à 5 (sévère). Le seuil pour un syndrome négatif avéré est de 60/125. La durée de passation est de 30 minutes environ. Une traduction française de cette échelle a été validée (Daléry et al. 2012; Andreasen 1989; Lecrubier and Boyer 1987) ;

- Echelle du syndrome déficitaire *SEDS (Subjective Experience of Deficit in Schizophrenia)* a été développée par Liddle et Barnes (1988). Il s'agit d'un entretien semi-structuré composé de 21 items évaluant les expériences telles qu'elles sont ressenties de manière subjective par les sujets souffrant de schizophrénie (désorganisation, appauvrissement de la pensée, relâchement des associations, émoussement des affects) (Daléry et al. 2012). Cette échelle évalue essentiellement les symptômes négatifs, mais aussi des symptômes de désorganisation ;
- La *PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale)* dispose d'une sous-échelle spécifique pour les symptômes négatifs. Il s'agit d'un entretien semi-structuré d'hétéro-évaluation. Elle comporte trois parties évaluant les symptômes positifs (7 items), les symptômes négatifs (7 items) et les symptômes de psychopathologie générale (16 items). Chaque item est coté de 1 (absent) à 7 (extrêmement présent). La durée de passation est de 45 minutes environ. Une traduction française de cette échelle a également été validée (Daléry et al. 2012; Kay et al. 1987; Lançon et al. 1997) ;
- La *BRPS (Brief Psychiatric Rating Scale)* dans sa version élargie (BPRS-E) comporte 24 items (Lukoff et al. 1986) dont certains évaluent la symptomatologie négative (négligence personnelle, affect émoussé, retrait émotionnel, distractibilité). Une version étendue avec ancrage (BPRS-E(A)) comprenant des exemples illustrant les différents items a été traduite et validée en français (Mouaffak et al. 2010) ;
- D'autres échelles permettent également d'évaluer la dimension négative : l'échelle de Krawiecka-Manchester (Krawiecka et al. 1977), l'échelle des symptômes négatifs de Lewine (Lewine et al. 1983), l'échelle de Pogue-Geile and Harrow (1985), l'échelle d'émoussement affectif *EBS (Emotional Blunting Scale)* (Abrams and Taylor 1978), l'échelle d'expérience subjective des symptômes négatifs *SENS (Subjective Experience Negative Symptoms)* (Selten and al. 1993).

2.3.3 Epidémiologie

La prévalence du syndrome négatif a été estimée à 15 % pour les premiers épisodes et 25 à 30 % dans les phases chroniques (Kirkpatrick et al. 2001). Les hommes souffrant de schizophrénie expérimentent plus de symptômes négatifs que les femmes (Roy et al. 2001). L'âge d'apparition varie en fonction de la catégorie de symptômes, les symptômes négatifs étant en moyenne les premiers de la phase psychotique :

- 25,5 ans pour l'apparition du premier symptôme négatif ;
- 29 ans pour l'apparition du premier symptôme positif ;
- 30,1 ans pour le premier pic de symptômes positifs (Häfner and an der Heiden 1997).

Le mode de constitution d'un épisode psychotique varie selon les sujets, mais on retrouve dans 70 % des cas des symptômes négatifs inauguraux, dans 10 % des cas des symptômes positifs inauguraux, dans 20 % des cas on observe à la fois des symptômes positifs et négatifs dès la constitution du premier épisode (Häfner and an der Heiden 1997). L'observation de la séquence d'apparition des symptômes avant une admission en hospitalisation a montré que l'apparition des symptômes négatifs est plus précoce et plus fréquente que les symptômes positifs. Les symptômes négatifs sont donc souvent les premiers à émerger mais sont diagnostiqués plus tardivement que les symptômes positifs, se développant de manière plus insidieuse (Häfner and an der Heiden 1997). Les symptômes négatifs sont souvent présents au cours de la phase prodromale (Häfner 2000) et la prévalence augmente avec la durée d'évolution de la maladie (Bottlender et al. 2001). Sur le plan évolutif, dans 60 % des cas, les symptômes négatifs se sont développés sous forme chronique (évolution sur plus d'un an avant l'hospitalisation), 19 % en subaigu (évolution d'un à douze mois avant l'hospitalisation), 21 % en aigu (évolution sur moins d'un mois avant l'hospitalisation). En comparaison, les symptômes positifs apparaissaient dans 50 % des cas de façon chronique, 25 % en subaigu et 25 % en aigu (Maurer and Häfner 1995). La forme évolutive la plus fréquente se présente de manière insidieuse avec la présence de symptômes plutôt négatifs, ce qui souligne l'importance de l'anamnèse et de la recherche d'éléments dans les périodes prémorbides et prodromiques, d'autant plus que l'installation insidieuse peut rendre la perception des symptômes plus difficile pour l'entourage (Daléry et al. 2012; Häfner and an der Heiden 1999).

2.3.4 Retentissement

2.3.4.1 Pour le sujet

Les symptômes négatifs sont rarement source de plainte de la part des sujets souffrant de schizophrénie, et ils sont moins inquiets à ce sujet que leurs proches (Provencher and Mueser 1997). Une étude (Selten et al. 2000) comparait l'évaluation subjective des symptômes négatifs des sujets (*SENS scale*) et l'évaluation objective par les praticiens (SANS), les items de la SENS correspondant à ceux de la SANS. Il était demandé au sujet de se comparer avec d'autres personnes de son âge en dehors de l'hôpital sur les différents items de l'échelle, qui étaient expliqués en termes communs. Les résultats ont montré qu'une large proportion de sujets ne rapportait pas les symptômes comme ils étaient évalués par le psychiatre. Même si les cotations des psychiatres avaient le risque d'être imparfaites, l'explication la plus plausible était un manque de conscience des symptômes négatifs.

Pourtant, les symptômes négatifs sont associés à une baisse du fonctionnement social (Dickerson et al. 1999) et professionnel (Milev et al. 2005) et à une mauvaise qualité de vie

(Bow-Thomas et al. 1999). L'intensité de la symptomatologie négative est inversement corrélée à la qualité de vie (Ho et al. 1998) et ce plus que ne l'est la symptomatologie positive (Rocca et al. 2009).

2.3.4.2 Pour l'entourage

Concernant l'entourage, des études ont retrouvé que les symptômes négatifs avaient plus de répercussions que les symptômes positifs (Fadden et al. 1987; Raj et al. 1991), notamment chez les proches ayant un plus haut niveau d'éducation (Gopinath and Chaturvedi 1992). Par exemple, les symptômes négatifs étaient corrélés avec la charge de la famille (Raj et al. 1991), ou la détresse émotionnelle des aidants (Oldridge and Hughes 1992). Une étude (Provencher and Mueser 1997) s'est penchée sur les répercussions des symptômes de la schizophrénie sur l'entourage aidant, avec une distinction entre les répercussions objectives (problématiques physiques, financières, restrictions dans la vie sociale) et les répercussions subjectives (réactions émotionnelles en lien avec le soin de la personne malade, comme la détresse, le sentiment de perte, le souci). Elle retrouvait qu'une sévérité plus importante des symptômes négatifs était significativement reliée à plus de répercussions objectives, ce qui n'était pas le cas pour les symptômes positifs. Les répercussions subjectives étaient reliées à la fois aux symptômes positifs et aux symptômes négatifs. La sévérité des symptômes négatifs perçue par les proches aidants est donc à la fois corrélée aux répercussions objectives et subjectives. Cette étude s'est également penchée sur la perception des proches de la responsabilité des sujets en ce qui concerne leurs symptômes. L'entourage qui percevait leur proche souffrant comme moins responsable de ses symptômes rapportait de plus lourdes répercussions objectives, alors que la responsabilité dans les symptômes positifs n'était pas reliée avec les répercussions objectives ou subjectives. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la perception que les symptômes négatifs soient dus à une pathologie pourrait entrainer une diminution des attentes des aidants par rapport à leur proche souffrant de schizophrénie, ce qui les conduirait à s'attribuer des responsabilités supplémentaires que le proche souffrant pourrait réaliser, majorant les répercussions objectives. Vaughn (1977) a analysé les remarques faites par les proches. Seulement un tiers des remarques concernaient les hallucinations ou idées délirantes, alors que deux tiers faisaient référence à des comportements comme le manque de communication, d'affection, d'intérêt et d'initiative. Les proches ne percevaient alors généralement pas ces difficultés comme une part de la pathologie mais comme des traits de personnalité accessibles au contrôle volontaire du sujet, qui pouvait être décrit en des termes comme « paresseux », « égoïste », « inutile ».

Bien que les proches puissent se plaindre de la symptomatologie négative du sujet atteint, ils s'en plaignent généralement peu (Fadden et al. 1987) et ne recherchent souvent pas activement un traitement pour ces symptômes. Ainsi, les médecins et autres personnes impliquées dans le soins obtiennent alors peu connaissance de ces symptômes (Velligan and Alphs 2008).

2.3.4.3 Pour le thérapeute

D'après Velligan et Alphs (2008), chez les sujets ayant une symptomatologie négative prédominante, sans symptôme positif évident et sans agressivité, il se peut qu'il y ait moins d'adaptation thérapeutique, qu'il y ait peu de questionnement de la part du médecin pour déterminer la qualité de vie du sujet. D'après les auteurs, cela peut être en partie expliqué par le temps limité que les médecins du secteur public peuvent passer avec chaque sujet, puisque les sujets avec une symptomatologie plus pressante comme des comportements suicidaires ou agressifs ou des exacerbations de symptômes sévères peuvent nécessiter plus d'attention immédiate. De plus, la symptomatologie négative peut ne pas être considérée comme importante à traiter, soit pour le médecin, soit pour le sujet. Certains médecins ont également l'impression que peu d'interventions peuvent être mises en place pour lutter contre la symptomatologie négative (Velligan and Alphs 2008). D'après Kingdon et Turkington (2011), les symptômes négatifs induisent du « négativisme » chez les thérapeutes et les soignants. Ils semblent inaccessibles au changement, et peuvent induire un sentiment de découragement.

2.3.5 Traitements

2.3.5.1 Les traitements médicamenteux

D'après les recommandations de l'APA (2004), le traitement des symptômes négatifs commence par la recherche de facteurs pouvant causer des symptômes négatifs secondaires (Carpenter et al. 1985). Le traitement des symptômes négatifs secondaires consiste à en traiter la cause, par exemple : antipsychotiques pour les symptômes psychotiques positifs, antidépresseurs pour la dépression, anxiolytiques pour les recrudescences anxieuses, traitement antiparkinsonien ou réduction des doses devant un syndrome extra-pyramidal. Si les symptômes négatifs persistent après de tels traitements, ils sont présumés comme étant des symptômes négatifs primaires (Kelley et al. 1999). Les symptômes négatifs primaires restent malheureusement largement récalcitrants aux traitements médicamenteux actuels (Erhart et al. 2006).

2.3.5.1.1 Les traitements antipsychotiques

Leucht a effectué en 2009 trois méta-analyses d'essais contrôlés randomisés (à noter, l'objectif principal était le plus souvent la réduction des symptômes positifs, la réduction des symptômes négatifs représentant un critère de jugement secondaire).

La première comparait les antipsychotiques de seconde génération avec les antipsychotiques de première génération : cette méta-analyse retrouve que l'amisulpride, la clozapine, l'olanzapine et la rispéridone possèderaient une action plus marquée sur la symptomatologie négative (Leucht et al. 2009a).

La deuxième méta-analyse évaluait les études comparant l'efficacité des antipsychotiques de seconde génération par rapport à un placebo (Leucht et al. 2009b). Elle retrouvait une efficacité supérieure à celle du placebo de tous les antipsychotiques atypiques (ou de seconde génération) ainsi que l'halopéridol sur les symptômes négatifs, avec des tailles d'effet similaires.

La troisième méta-analyse évaluait les études comparant les antipsychotiques atypiques entre eux (Leucht et al. 2009c). Les différences d'efficacité retrouvées seraient surtout dues à l'amélioration des symptômes positifs plutôt que des symptômes négatifs. En effet, en comparant les antipsychotiques entre eux, il n'y avait pas de différence significative sur les symptômes négatifs. Les comparaisons entre la quétiapine et la rispéridone, entre l'olanzapine et la ziprasidone étaient hétérogènes. En analyse de sensibilité, l'amisulpride était significativement plus efficace que la rispéridone sur les symptômes négatifs.

Au total, les résultats de ces 3 méta-analyses sont ambigus (Möller and Czobor 2015). Ces études suggèrent une efficacité des antipsychotiques sur les symptômes négatifs, mais les résultats montrant que les antipsychotiques atypiques sont plus efficaces que les antipsychotiques de première génération sont contredits par une précédente méta-analyse dont les résultats montraient une efficacité similaire de l'halopéridol par rapport aux antipsychotiques de seconde génération (Leucht et al. 2009b). Cela pourrait être expliqué par le fait que la majorité des études incluses étaient constituées de sujets ayant des symptômes positifs prédominants (la première méta-analyse excluait même les études sur les sujets ayant des symptômes négatifs persistants) (Möller and Czobor 2015).

L'amisulpride semble posséder un profil intéressant. Leucht et al. (2002) avaient déjà mis en évidence une efficacité supérieure de l'amisulpride par rapport aux antipsychotiques conventionnels sur les symptômes de la schizophrénie en général, et les symptômes négatifs. A noter que dans cette méta-analyse (Leucht et al. 2002), plusieurs études s'intéressaient aux sujets avec des symptômes négatifs prédominants ou persistants, ou les deux. Une autre méta-

analyse plus récente (Darbà et al. 2011) étudiant directement l'efficacité des antipsychotiques atypiques sur les symptômes négatifs conclue que la plupart des antipsychotiques (amisulpride, halopéridol, olanzapine, quétiapine, rispéridone et ziprasidone) sont efficaces dans le traitement des symptômes négatifs, avec une taille d'effet supérieure pour l'amisulpride et la ziprasidone. Enfin, la méta-analyse de Fusar-Poli et al. (2015) comprenant uniquement des essais randomisés contrôlés contre placebo retrouve une taille d'effet modérée pour les antipsychotiques de seconde génération, et malgré une différence statistiquement significative, ne retrouve pas d'amélioration cliniquement significative sur les symptômes négatifs.

En ce qui concerne la clozapine, les résultats ne sont pas unanimes. Certaines études n'ont pas montré d'efficacité dans les symptômes négatifs primaires (Buchanan et al. 1998), tandis que d'autres indiquaient que la clozapine améliorait à la fois les symptômes positifs et les symptômes négatifs (Wahlbeck et al. 1999). Les essais contrôlés randomisés étudiant l'efficacité de la clozapine sur les symptômes négatifs prédominants ou persistants sont insuffisants à l'heure actuelle (Möller and Czobor 2015).

Les antipsychotiques ont été suspectés de contribuer au développement de l'apathie, l'émoussement affectif et d'autres symptômes négatifs (Awad 2010). Une étude où il était administré à des volontaires sains une dose d'halopéridol ou de rispéridone pouvait confirmer cette hypothèse : les antipsychotiques augmentaient la symptomatologie négative, notamment l'avolition et l'apathie, par rapport à une dose de placebo (Artaloytia et al. 2006). Cependant, une étude récente suggère que les antipsychotiques n'auraient pas un impact important sur le syndrome amotivationnel chez les sujets souffrant de schizophrénie (Fervaha et al. 2015).

2.3.5.1.2 Les traitements antidépresseurs

Les antidépresseurs représentent la comédication la plus employée pour les symptômes négatifs dans la schizophrénie, alors que les preuves sont limitées. Les cliniciens voient les antidépresseurs comme traitement en association comme une approche plausible, devant le chevauchement de la symptomatologie dépressive et des symptômes négatifs (Möller 2007). En raison de la stratégie en association, les essais contrôlés randomisés portaient surtout sur des symptômes négatifs persistants qui n'avaient pas suffisamment répondu au traitement par antipsychotiques seuls. La plupart des essais avaient un faible effectif et une faible puissance (Möller and Czobor 2015).

Une revue et méta-analyse par Singh et al. (2010) incluant 23 essais étudiait les antidépresseurs suivants en association à un traitement antipsychotique : ISRS, mirtazapine, reboxetine, miansérine, trazodone, ritansérine. Les auteurs retrouvaient une taille d'effet de -0,48, qualifiée de « modérée ». Les analyses en sous-groupe retrouvaient des réponses

significatives pour la fluoxétine, le trazodone, la ritansérine. Cela conforte l'hypothèse qu'une association avec un traitement antidépresseur est plus efficace pour traiter la symptomatologie négative qu'un traitement par antipsychotique seul. Une autre méta-analyse récente (Vidal et al. 2015) se concentrait sur la mirtazapine comme traitement en association. Trois des cinq essais inclus retrouvaient une amélioration significative des symptômes négatifs avec une taille d'effet de 1 qui était statistiquement significative. Kishi et Iwata (2014) se sont donc concentrés sur la mirtazapine et la miansérine, et ont montré également des résultats en faveur d'une efficacité sur la réduction des symptômes négatifs, sans différence sur les symptômes positifs ni dépressifs. La méta-analyse de Hecht et Landy (2012) sur un traitement associant les antipsychotiques à un antidépresseur antagoniste des récepteurs alpha-2 (principalement la mirtazapine et la miansérine) retrouvait une amélioration des symptômes négatifs avec une taille d'effet de 0,84, et cette amélioration était indépendante de l'amélioration des symptômes dépressifs. Ces résultats sont confortés par une revue récente (Terevnikov et al. 2015) sur les antidépresseurs en association aux antipsychotiques, qui conclue que la mirtazapine et la miansérine présentent une efficacité sur les symptômes négatifs. Cependant les auteurs concluent que des essais contrôlés randomisés de meilleure qualité sont nécessaires.

D'après les recommandations du NICE, plus d'essais à long terme sont nécessaires pour établir l'efficacité d'une association d'un antidépresseur au traitement antipsychotique pour le traitement des symptômes négatifs persistants (NICE 2014a). Au total, les données restent incomplètes mais suggèrent que les antidépresseurs associés aux antipsychotiques seraient plus efficaces pour traiter les symptômes négatifs que les antipsychotiques seuls (Singh et al. 2010).

2.3.5.1.3 Autres pistes pharmacologiques

Les agents glutamatergiques ont également été étudiés, devant une hypothèse de dysfonction ou dysrégulation glutamatergique dans la schizophrénie (Kantrowitz and Javitt 2010). La plupart des études d'efficacité étudiaient les agents glutamatergiques en association avec le traitement antipsychotique et se concentraient sur les symptômes négatifs persistants. De faibles effectifs et souvent une faible puissance étaient retrouvés (Möller and Czobor 2015). Les résultats de deux revues de la littérature (Tuominen et al. 2006; Javitt 2010) indiquent que les agents glutamatergiques permettraient une amélioration de 15% des symptômes négatifs (Javitt 2010), et que certains agents (notamment la glycine et la D-sérine) pourraient améliorer les symptômes négatifs comme traitement en association avec les antipsychotiques, mais les résultats ne sont pas suffisamment cohérents et les données insuffisantes pour conclure formellement (Tuominen et al. 2006).

D'après la revue de la littérature de l'APA (2004), des études anciennes suggèrent que le lithium, en association à un traitement antipsychotique, permettrait d'augmenter la réponse aux antipsychotiques, notamment en ce qui concerne les symptômes négatifs (Growe et al. 1979; Small et al. 1975).

D'autres pistes pharmacologiques pourraient concerner :

- les anticonvulsivants : une méta-analyse sur la lamotrigine en association avec la clozapine suggère une amélioration sur les symptômes négatifs (Tiihonen et al. 2009), mais une méta-analyse récente ne retrouve pas d'effet significatif sur les symptômes négatifs (Veerman et al. 2014) ;
- la mémantine (Veerman et al. 2016) ;
- la minocycline : dans des essais randomisés contrôlés contre placebo, une amélioration des symptômes négatifs était constatée (Liu et al. 2014; Kelly et al. 2015), ce qui a été conforté par une méta-analyse récente (Oya et al. 2014).

Au total, les symptômes négatifs secondaires doivent être évalués et pris en compte dans la stratégie initiale (antipsychotiques atypiques). Une méta-analyse de 168 essais contrôlés randomisés conclue que la plupart des traitements permettent de réduire les symptômes négatifs en comparaison avec un placebo (antipsychotiques de seconde génération, antidépresseurs, agents glutamatergiques, pas d'effet significatif pour les antipsychotiques de première génération) (Fusar-Poli et al. 2015). Les auteurs concluent que l'effet n'est pas cliniquement significatif, mais au vu des difficultés pour traiter les symptômes négatifs, de faibles effets pourraient se révéler importants pour les sujets souffrant de schizophrénie. Le plus souvent, les améliorations observées suite à un traitement pharmacologique sont la conséquence de la réduction des symptômes négatifs secondaires aux symptômes psychotiques (Favrod 2015; Stahl and Buckley 2007). En ce qui concerne les symptômes négatifs primaires, seuls l'amisulpride à faible dose et l'association antipsychotiques atypiques + antidépresseurs ont montré un niveau de preuve satisfaisant (Daléry et al. 2012). La stratégie thérapeutique doit être personnalisée et envisagée en fonction du rapport bénéfice/risque.

2.3.5.2 Les traitements par stimulation cérébrale

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est une technique non invasive et indolore qui permet de stimuler le cortex cérébral. L'utilisation de la rTMS (stimulation magnétique transcrânienne répétitive) dans les symptômes négatifs de la schizophrénie découle de la mise en évidence d'une hypo-activation des régions préfrontales corrélée à la symptomatologie négative (Hill et al. 2004). La rTMS à haute fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral pourrait entraîner une amélioration clinique en palliant à l'hypodopaminergie associée aux symptômes

négatifs puisque la rTMS à haute fréquence du cortex préfrontal entraînerait une libération striatale de dopamine (Strafella et al. 2001). Trois méta-analyses ont montré un effet modéré de la rTMS dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie (Freitas et al. 2009; Shi et al. 2014; Dlabac-de Lange et al. 2010). Il est difficile de conclure aujourd'hui sur l'efficacité de la rTMS dans le traitement des symptômes négatifs au vu des faibles effectifs et des paramètres de stimulation hétérogènes.

La tDCS (stimulation transcrânienne à courant direct) pourrait également avoir un intérêt dans le traitement de la symptomatologie négative. Elle consiste en l'application d'un courant continu de faible intensité à la surface du scalp entre deux électrodes de stimulation. Le courant circulant modulerait l'excitabilité des zones corticales ciblées, l'anode étant excitatrice et la cathode inhibitrice (Daléry et al. 2012; Philip et al. 1991). Dans deux études (Mondino et al. 2016; Brunelin et al. 2012) s'intéressant au traitement par tDCS des hallucinations acoustico-verbales dans la schizophrénie, la cathode (inhibitrice) était positionnée en regard du cortex temporo-pariétal gauche (zone impliquée dans les hallucinations acoustico-verbales) et l'anode (excitatrice) était positionnée en regard du cortex préfrontal dorso-latéral gauche. Il a été constaté une efficacité de la tDCS sur les hallucinations acoustico-verbales, mais également sur la dimension négative de la PANSS. Deux autres études récentes (Gomes et al. 2015; Kurimori et al. 2015) ont confirmé l'efficacité de la tDCS dans la dimension négative de la PANSS (la cathode était alors positionnée au niveau du muscle deltoïde). La première étude, non contrôlée, portait sur 9 sujets souffrant de schizophrénie. La deuxième étude était contrôlée contre placebo randomisée en aveugle sur 15 sujets (7 dans le groupe traité par tDCS, 8 dans le groupe placebo), et montrait une diminution de 45% sur la dimension négative de la PANSS après traitement par tDCS.

L'électroconvulsivothérapie (ECT) consiste à induire par administration d'un courant transcrânien des crises convulsives généralisées répétées et de bonne qualité sous anesthésie générale (Micoulaud-Franchi and Quiles 2015). Elle peut être indiquée dans la schizophrénie en cas de symptomatologie positive pharmacorésistante ou de symptomatologie dépressive sévère associée (Micoulaud-Franchi and Quiles 2015). Elle peut entraîner comme effet indésirable des troubles cognitifs qui sont réversibles (Quiles et al. 2013) mais qui tendent à contre-indiquer les ECT pour traiter spécifiquement les symptômes négatifs de la schizophrénie (Micoulaud-Franchi et al. 2015).

Les autres techniques de stimulation cérébrale (neurofeedback, stimulation du nerf vague, stimulation cérébrale profonde) n'ont pas encore été étudiées dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie (Micoulaud-Franchi et al. 2015).

2.3.5.3 Les interventions psychosociales

D'après l'APA (2004), les traitements psychosociaux ont été peu étudiés dans les symptômes négatifs de la schizophrénie. De plus, il n'est pas fait de différence entre les symptômes négatifs primaires et secondaires. Les stratégies d'interventions auprès des familles pourraient être utiles en complément de la prise en charge habituelle des sujets (Aleman et al. 2017; Elis et al. 2013). Une étude d'intervention d'éducation thérapeutique destinée à la famille a montré une amélioration des symptômes négatifs (Dyck et al. 2000). L'entrainement aux habiletés sociales est une intervention structurée qui permet de développer des capacités spécifiques permettant l'accomplissement d'une performance sociale jugée comme socialement acceptable (Favrod 2015). Des données suggèrent que l'entraînement aux habiletés sociales pourrait être efficace pour améliorer les symptômes négatifs de la schizophrénie (Elis et al. 2013). Les interventions de remédiation cognitive n'ont pas montré d'efficacité sur les symptômes négatifs (Elis et al. 2013). Enfin, l'art-thérapie serait efficace sur les symptômes négatifs comparé à n'importe quel groupe témoin, avec des effets modérés à importants et qui se maintiendraient à 6 mois de suivi (Richardson et al. 2009; Ulrich et al. 2007). D'après les recommandations du NICE (2014a) l'art-thérapie serait donc à envisager chez les sujets souffrant de schizophrénie pour le traitement de la symptomatologie négative. Cela pourrait être commencé dès la phase aiguë ou en ambulatoire. L'art-thérapie devrait être exécutée par un soignant art-thérapeute ayant une expérience de travail avec les sujets souffrant de schizophrénie, de préférence en groupe (NICE 2014a).

2.3.6 TCC des symptômes négatifs : le modèle émotionnel, cognitif et comportemental

Plusieurs auteurs ont conceptualisé les symptômes négatifs selon un modèle émotionnel, cognitif ou comportemental. Pour Kingdon et Turkington (2011), s'appuyant sur les travaux de Bleuler (1911), les symptômes négatifs représenteraient une position défensive contre des niveaux insupportables de stress. L'émoussement affectif serait ainsi assimilé à un état de choc (pouvant être relié à un événement traumatique du passé, ou de caractère défensif), l'alogie une réaction à la critique, l'avolition une conséquence de la perception d'être sujet à rater ses attentes, le retrait social un mécanisme pour réduire le stress en abaissant la surstimulation (Kingdon and Turkington 2011). En conséquence, la thérapie cognitive pourrait être utile en s'adaptant avec un style conversationnel lent, une modulation de l'activité, des objectifs paradoxalement très modestes, « écartant ainsi la pression », associé à un travail sur les symptômes positifs (au début, sur ceux les moins chargés au niveau émotionnel). Cela permettrait au sujet de développer de la confiance, à être moins en retrait, et à plus

d'engagement dans des situations sociales ou professionnelles (Kingdon and Turkington 2011). Si les symptômes négatifs (comme le retrait social) représentent une protection, par exemple face à des symptômes positifs tels que des idées de référence, un travail thérapeutique sur les symptômes positifs est alors nécessaire dans un premier temps. Pour Kingdon et Turkington, après un épisode aigu ou une rechute, une période de convalescence, ou « cicatrisation psychologique », est nécessaire. La définition d'objectifs adéquats a donc toute son importance. La définition des objectifs à long terme (reprendre un travail, des études, etc) doit être différée en se concentrant sur des objectifs à court terme (Kingdon and Turkington 2011). Ils suggèrent une approche plus douce, en diminuant la pression dans un premier temps, avec un but initial qui serait simplement « se sentir mieux », voire paradoxalement diminuer le niveau d'activité si le sujet se sent faiblement motivé. Il se peut également que les objectifs doivent être révisés à la baisse.

Nous avons vu précédemment que les sujets souffrant de schizophrénie auraient un déficit du plaisir anticipatoire et non du plaisir consommatoire (Gard et al. 2007). Le plaisir anticipatoire se compose à la fois de la capacité de prédire l'expérience future du plaisir, et de l'expérience du plaisir par le fait de savoir qu'une activité future va se produire (plaisir ressenti en anticipation). De plus, le plaisir anticipatoire est relié aux processus motivationnels qui incitent aux comportements orientés vers un but pour obtenir la récompense désirée (Schultz 2002). En effet, chez les personnes souffrant de schizophrénie, on constate qu'elles sont moins actives dans la recherche d'activités agréables, alors qu'elles n'expérimenteraient pas moins de plaisir (Gard et al. 2007). La distinction entre plaisir anticipatoire et consommatoire avait déjà été discutée dans la littérature sur la dépression (Klein 1987) avec des actions en thérapie cognitive sur le plaisir anticipatoire (Burns 2000). Le plaisir anticipatoire pourrait donc une cible dans les thérapies, pour agir sur les déficits de l'envie et de l'initiative chez les sujets souffrant de schizophrénie. L'entraînement à l'anticipation sur les effets d'activités potentiellement agréables pourrait alors augmenter la motivation et le désir d'entreprendre des actions (Favrod et al. 2010). Il s'agirait d'inviter les personnes à imaginer quelles pourraient être les conséquences positives en termes de plaisir ou de satisfaction si elles s'engageaient dans une activité, plutôt que de les engager avec l'espoir que cela améliore l'apathie (Favrod 2015). Une étude (Oorschot et al. 2013) ne retrouvait pas de déficit dans la capacité à ressentir des émotions chez les sujets souffrant de symptomatologie négative (que ce soient des émotions positives ou négatives), car les sujets rapportaient autant (chez les sujets ayant les symptômes négatifs les plus sévères) voire plus (chez les sujets ayant les symptômes négatifs les moins sévères) d'affects positifs en réaction aux événements plaisants ; en revanche, les sujets

souffrant de schizophrénie rapportaient moins d'événements plaisants dans leur vie quotidienne. Ils pourraient être moins à même de rechercher des opportunités pour s'engager dans des activités plaisantes, puisque leur capacité à anticiper qu'une expérience serait potentiellement plaisante est altérée. Les sujets souffrant de schizophrénie auraient également plus de difficulté à savourer les événements positifs par rapport aux sujets sains (Cassar et al. 2013), c'est-à-dire la capacité d'éprouver consciemment les sensations agréables provoquées par une expérience positive (Favrod 2015).

Le modèle cognitif des symptômes négatifs ne remet pas en question les implications biologiques, mais s'inscrit dans une conceptualisation des symptômes négatifs selon le modèle stress-diathèse (Beck and Rector 2005; Rector et al. 2005). Des facteurs cognitifs peuvent ainsi contribuer aux symptômes négatifs :

- Faibles attentes de plaisir : nous avons déjà évoqué la diminution du plaisir anticipatoire, amenant à des cognitions comme « Quel intérêt ? Pourquoi m'embêter ? C'est trop de travail », mais les sujets souffrant de schizophrénie ont également tendance à sous-estimer leur niveau de plaisir a posteriori. Il est donc important que les sujets jugent leur expérience directement après l'activité (Sarin and Wallin 2014; Beck and Rector 2005; Rector et al. 2005) ;
- Faibles attentes de succès : les sujets présentant des symptômes négatifs s'attendent à échouer pour atteindre leurs buts dans la vie quotidienne, et s'ils les atteignent ils ont tendance à percevoir leur performance comme inférieure à celle qu'ils attendaient. Ces croyances négatives affectent leur motivation à initier et maintenir un comportement orienté vers un but, surtout sous l'effet du stress (Rector et al. 2005; Beck and Rector 2005). Les troubles cognitifs tels que les troubles attentionnels peuvent créer un sentiment de frustration et une faible estime de soi, avec des sentiments d'inutilité ou d'échec. Cela peut conduire les sujets à ne pas initier de nouvelle tâche, y compris dans les activités de la vie quotidienne (Sarin and Wallin 2014). Penser qu'ils ont raté leurs propres attentes ainsi que celles de leurs proches confirme leurs croyances d'être « un échec », « inutile », « sans valeur », « un glandeur ». Ils peuvent devenir hypervigilants et très sensitifs s'ils perçoivent une critique (Rector et al. 2005) ;
- Faibles attentes en lien avec la stigmatisation : le diagnostic de schizophrénie peut confirmer les croyances défaitistes, par exemple « je souffre de schizophrénie, c'est pour ça que je suis incompétent, inutile, et un échec », « peu importe ce que je fais, ça ne va pas changer le fait que je suis juste schizophrène », « il n'y a pas d'espoir pour moi depuis que j'ai la schizophrénie ». Les croyances reliées au trouble s'intègrent à

l'image que le sujet a de lui (Sarin and Wallin 2014; Beck and Rector 2005; Rector et al. 2005) ;

- Perception de ressources limitées : les troubles cognitifs que sont les troubles de la concentration, de la mémoire et des fonctions exécutives participent à créer des croyances dysfonctionnelles telles que « pourquoi s'embêter, c'est trop pour moi », « je ne peux pas le faire ». Cela peut avoir pour conséquences des comportements de passivité ou d'évitement, et maintient la désinsertion (Sarin and Wallin 2014; Beck and Rector 2005; Rector et al. 2005) .

Le tableau 3 résume les cognitions relatives aux différents symptômes négatifs pour chacun de ces facteurs.

Symptôme	Faible efficacité personnelle (succès)	Faible satisfaction (plaisir)	Faible acceptation	Faibles ressources
Emoussement affectif	Si je montre mes sentiments, les autres verront que je ne suis pas adapté	Je ne me sens plus comme avant	Mon visage apparait rigide et crispé aux autres	Je n'ai pas l'habileté pour exprimer mes sentiments
Alogie	Je ne vais pas trouver les bons mots pour m'exprimer	Je prends tellement de temps pour arriver là où je veux en venir que c'est ennuyeux	Je vais sembler étrange, stupide, ou décalé	Cela demande trop d'effort de parler
Avolition	Pourquoi s'embêter, je vais juste rater	C'est trop d'effort pour ce que ça vaut	C'est mieux de ne pas s'impliquer	Cela nécessite trop d'effort pour essayer

Tableau 3 : Les cognitions d'attentes négatives associées aux symptômes négatifs, inspiré de Rector et al. (2005)

La présence d'un de ces facteurs peut servir de catalyseur pour l'activation des autres : le sujet qui s'attend à échouer à des tâches est plus susceptible de s'attendre à obtenir peu de satisfaction, le sujet qui s'attend à ne pas avoir l'énergie de parler à un rassemblement social est plus susceptible de s'attendre à paraître détaché et étrange. Par ailleurs, la relation entre les attentes négatives et la symptomatologie négative est également bidirectionnelle : l'aggravation des symptômes négatifs risque de majorer les attentes négatives, créant un cercle vicieux (Rector et al. 2005).

Les sujets souffrant de symptômes négatifs de la schizophrénie présentent également des cognitions négatives en ce qui concerne les activités orientées vers un but, ce qui a été identifié en croisant les croyances dysfonctionnelles évaluées par la *Dysfunctional Attitude Scale* avec les items cotés à la PANSS chez des sujets souffrant de schizophrénie. Des croyances telles que « si j'échoue en partie, c'est aussi mal que si j'étais un échec total », « si on ne peut pas faire

quelque chose bien, il y a peu d'intérêt à le faire » et « si j'échoue au travail, je suis un échec en tant que personne » étaient associées spécifiquement à la présence et la sévérité des symptômes négatifs (Rector 2004). De plus, en ce qui concerne le retrait social, la symptomatologie négative entrainerait chez le sujet une tendance à minimiser l'importance des relations sociales, ce qui l'amène à adhérer à des croyances comme « avoir des amis proches n'est pas aussi important que ce qui se dit », « j'attache très peu d'importance à avoir des amis proches », « je préfère les loisirs qui n'impliquent pas d'autres personnes » (Beck and Rector 2005; Rector et al. 2005). Effectivement, en ce qui concerne la composante sociale de la capacité à ressentir les émotions, le temps passé seul était significativement relié à la sévérité des symptômes négatifs (alors que la préférence à être seul ne l'était pas). Pourtant, comme chez les sujets sains, les affects positifs augmentaient et les affects négatifs diminuaient quand ils étaient avec d'autres personnes (Oorschot et al. 2013).

Au total, d'après le modèle cognitif, les symptômes négatifs sont généralement accompagnés de croyances défaitistes et d'attentes négatives de succès (Cassar et al. 2013; Couture et al. 2011; Grant and Beck 2009). D'après ce modèle, les personnes souffrant de schizophrénie auront rencontré des difficultés durant l'adolescence et à l'âge adulte, en termes de performances sociales, scolaires notamment, ce qui conduirait au développement de croyances défaitistes sur le risque d'être rejeté ou d'échouer. Elles peuvent se traduire par des phrases telles que : « mieux vaut ne rien faire que d'échouer », « cela ne sert à rien d'aller vers l'autre puisqu'il va me rejeter », « prendre un risque léger est ridicule, car l'échec est susceptible d'être un désastre », etc (Favrod 2015). Ces croyances limiteraient les comportements orientés vers un but, ce qui limite également les occasions de remettre en question ces croyances. Cela conduit à l'impuissance apprise, c'est-à-dire le résultat d'un apprentissage dans lequel le sujet fait l'expérience de son absence de contrôle sur les événements survenant dans son environnement, amenant le sujet à une attitude passive ou résignée (Favrod 2015). Le Programme des Emotions Positives pour la Schizophrénie (PEPS) est un programme groupal qui cherche à réduire les émotions négatives et les pensées défaitistes, et augmenter le contrôle cognitif des émotions positives (anticipation et maintien). Ce programme est en cours d'évaluation (Favrod 2015).

Le modèle cognitif est soutenu par les résultats de plusieurs études qui retrouvent une corrélation entre des facteurs cognitifs de type croyances défaitistes et les symptômes négatifs chez des sujets souffrant de schizophrénie. Rector (2004) retrouve une association entre la symptomatologie négative et des croyances dysfonctionnelles en lien avec la performance et le perfectionnisme, y compris après un contrôle sur la présence et la sévérité des symptômes

dépressifs. Les résultats de Grant sont également concordants et suggèrent que les croyances défaitistes sont un médiateur entre les déficits cognitifs et les symptômes négatifs (Grant and Beck 2009). Les résultats d'une étude (Couture et al. 2011) suggèrent que les croyances défaitistes sont corrélées aux symptômes négatifs traduisant la diminution de l'expérience (retrait social, avolition), et non pas aux symptômes négatifs traduisant la diminution de l'expressivité (émoussement affectif, alogie). Les croyances défaitistes sur la performance sont associées aux symptômes négatifs, et ne sont pas associées aux symptômes positifs (Rector 2004). Les résultats d'une méta-analyse (Campellone et al. 2016) retrouvent une taille d'effet faible mais significative, entre les croyances défaitistes et les symptômes négatifs, et également entre les croyances défaitistes et le fonctionnement global.

3 Etude personnelle : revue de la littérature

3.1 Objectif

L'objectif de cette revue de la littérature est de dresser un état des lieux des résultats actuels de la recherche scientifique sur l'efficacité des TCC sur les symptômes négatifs de la schizophrénie. Comme nous l'avons vu précédemment, il n'existe pas de consensus sur le traitement de référence de ce syndrome, et ce malgré une prévalence importante et un impact majeur sur le fonctionnement des sujets souffrant de schizophrénie.

3.2 Méthodologie

Une recherche de toutes les études portant sur l'efficacité des TCC dans la prise en charge des symptômes négatifs chez les sujets souffrant de schizophrénie a été réalisée en février 2019 sans limitation concernant la date de publication. Les articles ont été recensés à partir des bases de données électroniques PubMed, PsycInfo, Scopus, et Cochrane grâce à une équation de recherche incluant le *Medical Subject Heading* (MeSH) : « *schizophrenia* » et les termes « *negative symptoms* », associés à l'un des termes suivants : « *cognitive behavioral therapy* » (MeSH et non-MeSH), « *CBT* », « *mindfulness* », « *acceptance and commitment therapy* », « *schema-focused therapy* ». La liste des références des études retrouvées précédemment a été vérifiée à la recherche d'articles supplémentaires. Enfin, des études additionnelles ont été recherchées dans des ouvrages portant spécifiquement sur les TCC dans la schizophrénie (Kingdon and Turkington 2011; Favrod 2015).

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- publication jusqu'en février 2019 ;
- études cliniques (cas cliniques, essais contrôlés randomisés) et méta-analyses évaluant l'action des TCC sur les symptômes négatifs ;

- texte de l'étude disponible intégralement.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- publication en langue autre que française ou anglaise ;
- type d'étude autre (épidémiologique, facteurs prédictifs, revues, commentaire, etc) ;
- les symptômes négatifs comme critère de jugement secondaire ;
- études portant sur l'efficacité des TCC sur les comorbidités de la schizophrénie (état de stress post-traumatique, trouble anxiété sociale, addictions, dépression, etc) ;
- études portant sur l'efficacité des TCC dans les premiers épisodes de la schizophrénie ;
- études portant sur les adaptations culturelles de la TCC ;
- études portant sur l'efficacité de thérapies combinées ou un autre type de thérapie.

Une sélection des articles selon leur pertinence a ensuite été réalisée, dans un premier temps par lecture du titre, puis de l'abstract. Afin d'approfondir l'analyse, une lecture du texte entier des articles sélectionnés a été effectuée dans un deuxième temps.

3.3 Résultats

Les résultats de la recherche sont récapitulés dans la figure 3.

Au total, 10 études ont été incluses dans cette revue de la littérature, comprenant 5 études non contrôlées, 4 articles portant sur des études contrôlées randomisées et 1 méta-analyse. Il est à noter que 3 articles inclus provenaient d'une même équipe de recherche, pour l'étude « *TONES* » *(Treatment of NEgative Symptoms)* : 1 article se penchait sur la faisabilité et la sécurité de l'étude (Klingberg et al. 2009), 1 sur les résultats de l'étude (Klingberg et al. 2011), et 1 sur les effets secondaires de l'intervention (Klingberg et al. 2012). 9 études ont été retrouvées par le biais des moteurs de recherche et une étude supplémentaire (Favrod et al. 2010) à partir des références d'une étude incluse (Favrod et al. 2015). Aucune étude supplémentaire n'a été identifiée à partir des ouvrages spécifiques. Les résultats de ces études sont détaillés ci-après, respectivement dans les tableaux 4, 5, et 6. Aucune étude portant sur le traitement des symptômes négatifs par des techniques de « troisième vague » n'a pu être incluse dans cette revue de la littérature.

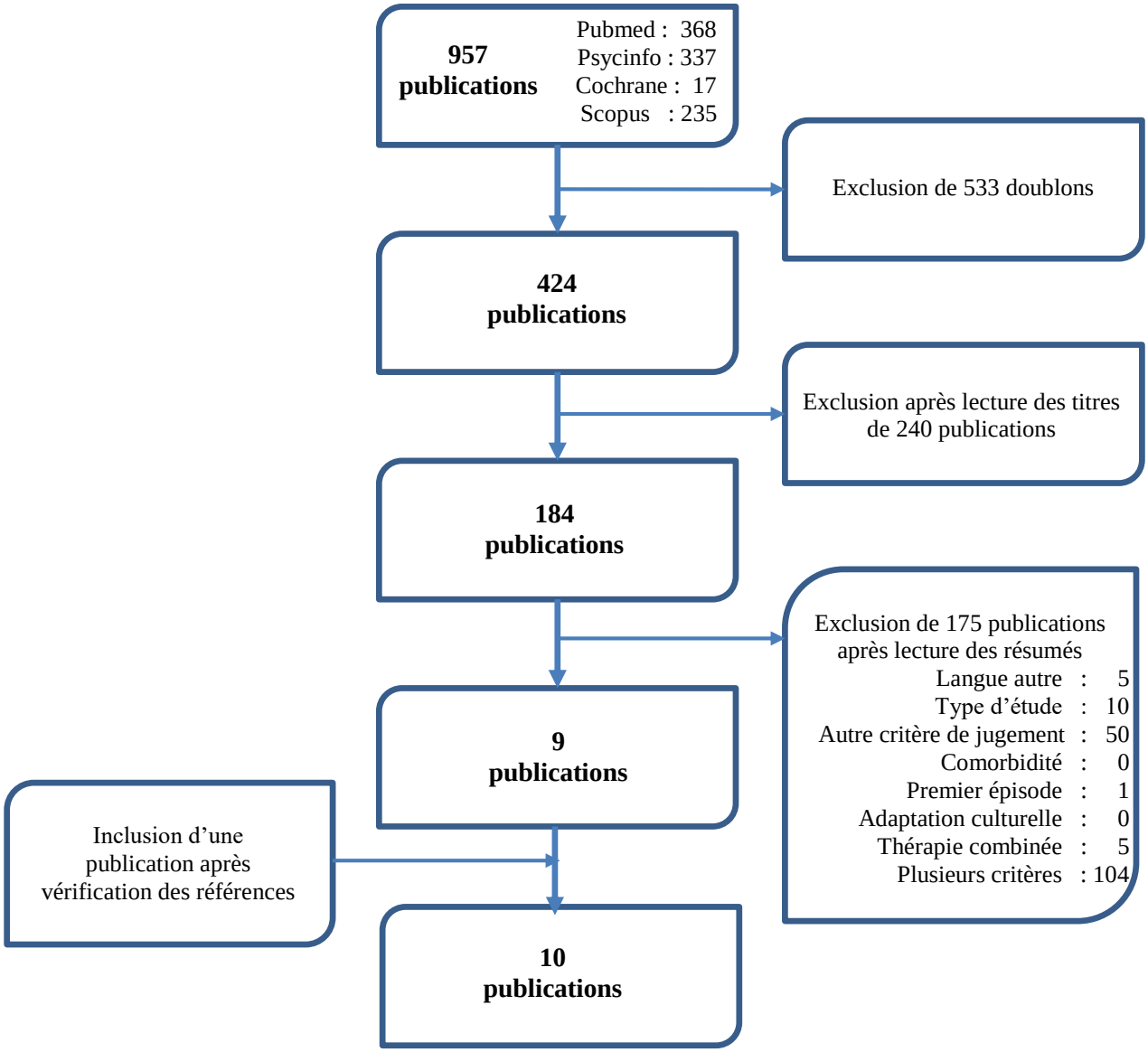

Figure 3 : Flow chart récapitulatif des articles retenus pour la revue de la littérature

Auteur principal (Année)	Type d'étude	Evaluation et échelles utilisées	Nombre de sujets	Techniques et outils utilisés	Résultats
Johns et al. (2002)	Etude préliminaire (centrée sur avolition / apathie) non contrôlée	**SANS, SENS**, CDS, LUNSERS	6 inclus (âge médian = 33 ans)	TCC de groupe : 16 sessions (14 hebdomadaires, puis 1 à 15 jours, puis 1 de suivi à 1 mois) de 1h30 à 2h -éducation sur les symptômes négatifs -définition d'objectifs comportementaux -élaboration de stratégies pour gérer les pensées négatives -faire face aux facteurs de stress -discussion sur les problèmes médicamenteux -maintien de la réussite des objectifs -« format TCC » : utilisation d'un agenda, de résumés, de tâches à domicile -polycopié remis à la fin de chaque séance Techniques non détaillées dans l'article	4 sujets ont terminé les séances (dont 1 rechute après arrêt de clozapine) -SANS total : pas de différence entre les 2 mesures de la ligne de base (z=-1,1) ; pour 3 des 4 participants, score plus faible post-intervention, à la limite de la significativité (z=-1,6, p=0,055) -SANS score avolition : pas de différence pour la ligne de base (z=-1,4), réduction significative post-intervention (z=-1,8, p=0,03) -SENS avolition : pas de différence significative pour la ligne de base ni post-intervention -Détresse associée : pas de différence significative pour la ligne de base ni post-intervention -Dépression et effets secondaires : pas de différence significative au cours du temps -Satisfaction : sujets satisfaits, recommanderaient le groupe, 3 sujets ont trouvé le groupe utile, 1 sujet trouvait que cela demandait beaucoup d'efforts
Perivoliotis and Cather (2009)	Cas clinique	SAPS, **SANS**, DAS, RSAS, GAF Auto-surveillance (niveau d'activité, contacts sociaux) Tests neuropsycho-logiques formalisés (non détaillés)	1 (28 ans)	TCC : 1 an de séances hebdomadaires -formulation de cas -carnet de thérapie -définition d'objectifs et sous-objectifs avec un « mètre de progression » -adaptation au déficit neurocognitif (différents modes d'apprentissage, remise de cartes ou documents, adaptation du style d'entretien) -renforcement positif (verbal ou jetons) -éducation sur les symptômes -tâche à domicile Pour l'avolition et apathie : -agenda d'activités	Majoration des activités de la vie quotidienne Majoration des activités plaisantes et de la réminiscence du plaisir Majoration des activités pour l'insertion sociale Majoration des initiatives, amélioration de la présentation Réduction de la sévérité des croyances dysfonctionnelles SANS : -sous-score avolition / apathie : baisse de sévère à modéré -sous-score anhédonie / retrait social : baisse de modéré à léger GAF : augmentation de 31 à 50

				-programmation d'activités progressive : activités de la vie quotidienne, puis activités plaisantes, enfin activités augmentant la maitrise -agenda plaisir / maîtrise -restructuration cognitive sur les croyances dysfonctionnelles et expériences comportementales -éducation des proches Pour l'anhédonie : -éducation sur les symptômes -restructuration cognitive et expériences comportementales Pour le retrait social : -exposition progressive -restructuration cognitive -normalisation des symptômes Pour l'alogie et l'émoussement affectif : -feed-back vidéo -travail sur les habiletés sociales (expressions faciales, conversations) -exposition progressive Autres : -réduction de l'anxiété par techniques de relaxation -techniques pour les symptômes positifs, non détaillées	
Favrod et al. (2010)	Etude préliminaire	**TEPS** Mesure du budget temps (pour 3 participants uniquement) CDSS SANS anhédonie / asocialité	5 (âge moyen = 38,8 ans)	Intervention cognitive et sensorielle : entraînement en état de relaxation à anticiper du plaisir d'activités potentiellement plaisantes et ressentir la sensation de plaisir dans leur corps (entre 10 et 25h d'entraînement) -établir le rationnel de l'intervention (poser des questions pour obtenir l'importance d'être capable d'anticiper le plaisir d'activités futures et faire le lien entre désir et motivation) -liste d'activités plaisantes (établissement d'une liste par le sujet et le thérapeute en collaboration, à partir des activités agréables passées que le sujet voudrait reprendre, les activités actuelles qu'il voudrait augmenter, des activités nouvelles en lien avec de nouveaux rôles qu'il voudrait endosser) -classer les activités selon leur difficulté (de la plus facile à la plus difficile, les activités complexes	Amélioration cliniquement significative de tous les participants sur l'échelle du plaisir anticipatoire de la TEPS (indice de changement fiable >1,96) Progrès cliniquement significatif sur le budget temps de 3 participants (nombre, complexité) Pas d'amélioration sur le plaisir consommatoire

				sociales ou professionnelles sont fractionnées en plus petits objectifs atteignables) -plaisir anticipatoire (présentation d'images attrayantes, puis concentration sur les activités listées par le sujet, séances débutées par exercices de mindfulness ou relaxation puis imaginer les sensations reliées à l'activité choisie, se souvenir des expériences positives passées pour cette activité, anticiper les émotions plaisantes, évaluation du désir de réaliser cette activité sur une échelle de 5 points) -prescription de tâches à domicile	
Staring et al. (2013)	Etude préliminaire non contrôlée, en ouvert, multicentrique	**Syndrome négatif de la PANSS** (7 items) Croyances dysfonction-nelles : items de : BDI-2, BHS, DAS-DPA, ISMI : - sur les capacités cognitives : BDI-13, 15, 19, 20 -sur la performance : BHS-2, 6 inversé, DAS-DPA-6, 14, 15 -sur l'expérience du plaisir et des émotions positives : BDI-4, 10, 12, 21, BHS-17 -sur l'exclusion sociale et stigmatisation : ISMI score total	21 (âge moyen = 40,6 ans)	TCC : 20 sessions de 45 min sur 6 mois -formulation de cas -définition d'objectifs -éducation sur les symptômes et le modèle cognitif des symptômes négatifs (troubles cognitifs, attitudes dysfonctionnelles) -restructuration cognitive et jeux de rôle portant sur les croyances dysfonctionnelles et comportements d'évitement -expériences comportementales -autres méthodes cognitives -adaptation pour les troubles cognitifs : utilisation d'aides visuelles, envoi de « textos », imagerie, aide des proches -promotion du sentiment d'efficacité personnelle : si une tâche était un échec, cela était considéré comme la faute du thérapeute par préparation insuffisante ou objectifs trop élevés (besoin de petits succès, et les échecs risquent de renforcer les pensées dysfonctionnelles sur la performance) -techniques pour favoriser la présence aux séances : vidéos divertissantes pendant la première partie	En moyenne 17,5 sessions 14% de perdus de vue (3 sujets) -En intention de traiter : PANSS (syndrome négatif) : réduction de 20,1 à 14,1, p=0,000, taille d'effet de 1,26 sur les symptômes négatifs : importante réduction des symptômes négatifs pendant le traitement -Croyances dysfonctionnelles : score composite de 0,00 à -1,51, p=0,001, taille d'effet 0,95 : réduction des croyances dysfonctionnelles La réduction des croyances dysfonctionnelles participe en partie à la réduction des symptômes négatifs Si poursuite du traitement après la fin des mesures, poursuite de l'amélioration du fonctionnement et de la réduction des symptômes négatifs constatée par les thérapeutes (changement des croyances et attitudes en premier, puis activation comportementale)

Favrod et al. (2015)	Etude préliminaire du programme « *PEPS* » (anhédonie et apathie), non contrôlée, en ouvert, multicentrique	**SANS** **CDSS** **SBI**	37 (âge moyen = 41,84 ans)	8 sessions d'une heure en groupe, avec support audio, vidéo, présentation de diapositives Pour chaque session : -accueil -exercice de 5 min de relaxation et méditation -revue de tâche à domicile -exercice de remise en question de pensées défaitistes (élaboration de différentes possibilités, développement d'une pensée alternative plus positive) -thème de la séance : apprendre et pratiquer une nouvelle compétence pour améliorer l'anticipation ou le maintien du plaisir -prescription d'une tâche à domicile Les différentes compétences : savourer une expérience plaisante présente ou passée (être conscient du plaisir à un moment donné), exprimer des émotions en augmentant l'expression comportementale (imiter des acteurs pour une expression et être conscient des sensations que cela produit), tirer le meilleur parti ou capitaliser les moments positifs (communiquer et célébrer les événements positifs avec autrui), anticiper les moments plaisants (imaginer les sensations produites par un événement futur)	31 sujets ont complété le programme -Réduction statistiquement significative du score total avolition / apathie (taille d'effet 0,57) et anhédonie / asocialité (taille d'effet 0,50) de la SANS, tailles d'effet modérées -Réduction statistiquement significative de la dépression sur la CDSS, avec large taille d'effet (0,91) -Pas de modification des scores d'émoussement affectif, alogie, attention -Score total SANS et score total SBI : petite taille d'effet mais statistiquement non significatif

Tableau 4 : description des études incluses dans la revue de la littérature : études non contrôlées

En gras : les critères de jugement principaux

BDI-2 : *Beck Depression Inventory second edition* ; BHS : *Beck Hopelessness Scale* ; CDS : *Calgary Depression Scale* ; CDSS : *Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia* ; DAS : *Dysfunctional Attitude Scale* ; DAS-DPA : *Dysfunctional Attitude Scale – Defeatist Performance Attitude* ; GAF : *Global Assessment of Functioning scale* ; ISMI : *Internalized Stigma of Mental Illness* ; LUNSERS : *Liverpool University Neuroleptic Side Effects Rating Scale* ; PANSS : *Positive And Negative Syndrome Scale for Schizophrenia* ; PEPS : *Positive Emotions Program for Schizophrenia* ; RSAS : *Revised Social Anhedonia Scale* ; SANS : *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* ; SAPS : *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* ; SBI : *Savoring Belief Inventory* ; SENS : *Subjective Experience of Negative Symptoms Scale* ; TCC : Thérapie Cognitive et Comportementale ; TEPS : *Temporal Experience of Pleasure Scale*

Auteur principal (Année)	Type d'étude	Evaluation et échelles utilisées	Nombre de sujets	Techniques et outils utilisés	Résultats
Klingberg et al. (2009)	Essai randomisé (« *TONES* »), contrôlé (contre remédiation cognitive), en groupes parallèles, multicentrique, prospectif, en simple aveugle	**PANSS-MNS** (items N1, N2, N3, N4, N6, G7, G16 de la PANSS) GAF SANS PANSS CDSS CGI SCL-90-R MWT-B	198 (âge moyen = 36,9 ans)	TCC, contrôlé contre remédiation cognitive Techniques non détaillées (détaillées dans un autre article, publié en langue allemande) 20 sessions sur 9 mois comprenant : formulation de cas, définition d'objectifs, tâches à domicile, jeux de rôle 4 phases : -introduction et motivation (développement commun sur le cas, le traitement, discussion des objectifs de vie et de traitement) -développement d'un plan de traitement comprenant deux axes parmi : initiatives et planification, activité sociale, participation émotionnelle, expression émotionnelle, activité de parole -traitement individualisé -fin de traitement (évaluation des objectifs, prévention de la rechute)	<u>Faisabilité du traitement</u> : Dans le groupe TCC : -les sujets ont participé à plus de sessions (1649 vs 1358, p<0,001) -moins d'annulations de sessions (16,4% vs 22,4%, p<0,001) -plus de sessions ont débuté à l'heure (93,3% vs 88,8%, p<0,001) -durée plus longue des sessions (51,8 min vs 47,5 min, p<0,001) -moins d'utilisation du manuel de traitement (84,9% vs 93,9%, p<0,001) -plus de non-observance de l'agenda de séance due à des problèmes du sujet (9,9% vs 4,3%, p<0,001) -taux de TAD accomplies plus important (91,8% vs 83,6%, p<0,001) -moins de coopération jugée adéquate ou excellente (79,4% vs 84,0%, p<0,001) <u>Sécurité</u> : -15 EIG (=10%) dont 10 parmi le groupe TCC (statistiquement non significatif). Parmi les 15 EIG : 1 TS, 1 TS avec exacerbation des symptômes, 2 crises suicidaires avec exacerbation des symptômes, 1 crise suicidaire sans exacerbation (aucun suicide)
Klingberg et al. (2011)					Groupe TCC : moyenne de 16,6 sessions avec durée moyenne de 51,8 min Groupe RC : moyenne de 13,7 sessions avec durée moyenne de 47,5 min <u>Analyse en intention de traiter :</u> Taille d'effet pré/post sur l'échantillon total = -0,42 (-0,70 à -0,13) pour la TCC Taille d'effet pour la RC = -0,53 (-0,80 à -0,25) Effet centre (centre 1 : peu de différence, p = 0,39 ; centre 2 : amélioration supérieure pour RC vs TCC, z=0,36 ; centre 3 : amélioration supérieure pour TCC que RC, z=-0,35)

					Per protocole : diminution des symptômes négatifs dans les deux groupes sans différence significative : valeur de base estimée de la PANSS-MNS 2,97, en diminution à 2,553 à 12 mois pour la TCC et 2,57 pour la RC, p=0,905 Effet centre à nouveau constaté
Klingberg et al. (2012)					Effets secondaires : Critère principal : EIG -Pas de suicides durant la durée de traitement et suivi -Un décès dans le groupe TCC, par inhalation suite à un vomissement (considéré comme accident et non relié à la thérapie) -23 événements indésirables (12 TCC, 11 RC) chez 15 patients (10 TCC, 5 RC, p=0,31) Groupe TCC : 1 TS, 1 crise suicidaire, 6 décompensations sévères, 1 patient avec 2 décompensations sévères, 1 décompensation sévère suivie d'une TS Groupe RC : 1 décompensation sévère, 1 décompensation sévère suivie d'une crise suicidaire, 1 décompensation sévère suivie d'une TS, 1 patient avec 2 décompensations sévères, 1 patient avec 2 décompensations sévères suivies d'une crise suicidaire Effers secondaires : Critère secondaire : aggravation des symptômes : pas de différence significative pour la PANSS, SANS et GAF dans le groupe TCC par rapport au groupe RC. 69 patients du groupe TCC vs 53 patients du groupe RC ont eu une aggravation des symptômes dépressifs sur la CDSS (RR = 1,3, p=0,026)
Pos et al. (2019)	Essai contrôlé (contre traitement habituel) randomisé, multicentrique, portant sur le retrait social, évaluation psychométrique en aveugle	**BNSS** **PANSS (items retrait social)** DAS-DPA ISMI GAF CDS	99 (âge moyen = 25,14) (schizo-phrénie récente)	TCC : 8 sessions de groupe d'une heure puis 6 sessions individuelles de 45 min, sur 3 mois Sessions de groupe : -éducation sur les symptômes négatifs, le modèle cognitif -partage d'expérience et définition d'objectifs sociaux individuels -travail en groupes de 2, y compris entre les séances (rappel des tâches à domicile par exemple) -restructuration cognitive (feuille de travail)	31/49 patients per protocole (39 patients ont complété le protocole) dans le groupe TCC + 35/50 patients dans le groupe témoin, soit 20,4% de perdus de vus dans le groupe TCC et 30% dans le groupe témoin, p=0,272 Dans le groupe TCC, moyenne de 6,7 sessions de groupe et 4 sessions individuelles En ITT : Baisse de la plupart des variables mesurées (BNSS, BNSS asocialité, PANSS retrait émotionnel et social, GAF symptômes, GAF fonctionnement) au cours

				-jeux de rôle -expériences comportementales -tâches à domicile, revue de tâches -promotion du sentiment d'efficacité personnelle (si échec : imputé au thérapeute) Sessions individuelles : -poursuite de l'activation sociale -travail sur les principales croyances dysfonctionnelles et comportements associés de manière personnalisée : techniques cognitives pour investiguer les croyances et comportements dysfonctionnels comme le questionnement socratique, expériences comportementales et cognitives, évaluation dimensionnelle de l'image de soi et stéréotypes, techniques d'imagerie cognitive (imaginer les étapes pour atteindre un but) et techniques comportementales comme la programmation d'activités, exposition à des situations anxiogènes. Choix des techniques basé sur les besoins individuels	du temps dans les deux groupes pendant la période d'évaluation. Pas de changement DAS-DPA et ISMI. Tendance à la baisse des symptômes négatifs dans le groupe TCC entre la ligne de base et post-traitement (z=1,74, p=0.08). Différence non maintenue à 6 mois. GAF : amélioration significative (z=-2,33, p=0,024) post-traitement. Différence non maintenue à 6 mois. En PP : résultats similaires (non détaillés)

Tableau 5 : description des études incluses dans la revue de la littérature : études contrôlées randomisées

En gras : les critères de jugement principaux

BNSS : *Brief Negative Symptom Scale* ; CDS : *Calgary Depression Scale* ; CDSS : *Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia* ; CGI : *Clinical Global Impressions* ; DAS-DPA : *Dysfunctional Attitude Scale – Defeatist Performance Attitude* ; EIG : Evénement Indésirable Grave ; GAF : *Global Assessment of Functioning scale* ; ISMI : *Internalized Stigma of Mental Illness* ; ITT : Intention de Traiter ; MWT-B : Test de vocabulaire à choix multiple (évaluant le quotient intellectuel) ; PANSS : *Positive And Negative Syndrome Scale for Schizophrenia* ; PANSS-MNS : *Modified negative syndrome factor of the Positive And Negative Syndrome Scale* ; PP : Per protocole ; RC : Remédiation Cognitive ; RR : Risque Relatif ; SANS : *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* ; SCL-90-R : *Symptom-Check-list* ; TAD : Tâche A Domicile ; TCC : Thérapie Cognitive et Comportementale ; TONES : *Treatment Of NEgative Symptoms* ; TS : Tentative de Suicide ; vs : *versus*

Auteur, date	Type d'étude	Etudes	Techniques	Résultats
Velthorst et al. (2015)	Méta-analyse	35 publications, correspondant à 30 études sur les symptômes négatifs 2312 patients (2 études avec les symptômes négatifs comme critère principal, 28 études où les symptômes négatifs étaient un critère secondaire)	Méthodes de restructuration cognitive Techniques comportementales -se concentrer sur le présent -programmation d'activités -se concentrer sur l'environnement / investissement actif des autres -encourager des (nouveaux) comportements sociaux -expériences comportementales et apprentissage par l'expérience -se concentrer sur des cognitions spécifiques reliées aux capacités hédoniques, sociales et cognitives	Résultats réunis sur l'amélioration des symptômes = effet faible et hétérogène dans les études où critère de jugement secondaire (taille d'effet g de Hedges 0,093, p=0,130). Les résultats étaient similaires pour les études portant sur les symptômes négatifs (taille d'effet g de Hedges 0,157, p=0,225). Méta-régression (sur les 28 études où les symptômes négatifs étaient un critère secondaire) : des effets de traitement plus importants étaient associés avec : une publication ancienne, une étude de plus faible qualité, et quand la TCC était individuelle par rapport à une TCC de groupe. Pas de différence significative pour : le nombre de techniques comportementales (tendance à l'amélioration avec plus de techniques comportementales), nombre de sessions, « TCC plus » (avec entretien motivationnel), population de l'étude, traitement du groupe contrôle (strict vs amélioré, par exemple avec EHS)

Tableau 6 : description des études incluses dans la revue de la littérature : méta-analyse

EHS : Entrainement aux Habiletés Sociales ; TCC : Thérapie Cognitive et Comportementale

3.4 Discussion

3.4.1 Principaux résultats

Cette revue de la littérature portant sur l'efficacité des thérapies cognitives et comportementales sur les symptômes négatifs comporte 10 articles, dont 5 études non contrôlées, 4 articles portant sur des études contrôlées randomisées (dont 3 de la même équipe de recherche, qui concernaient l'étude « *TONES* »), 1 méta-analyse. Aucune étude clinique portant sur l'efficacité des techniques de « troisième vague » sur les symptômes négatifs n'a pu être retrouvée. Les résultats de cette revue sont hétérogènes. Il apparait que les études non contrôlées suggèrent une efficacité des TCC sur la symptomatologie négative, tandis que les études contrôlées ne retrouvent pas d'efficacité supérieure par rapport au groupe témoin.

Cependant, d'autres études contrôlées qui ne pouvaient pas être incluses dans cette revue de la littérature en raison de la méthodologie étaient en faveur d'une efficacité des TCC sur la symptomatologie négative (Bailer et al. 2001; Grant et al. 2012). L'étude de Grant et al. (2012) est une étude contrôlée (contre traitement habituel) randomisée en groupes parallèles, en simple aveugle, monocentrique, portant sur 60 sujets ayant un faible fonctionnement. Cette étude n'a pas été incluse car les symptômes négatifs étaient un critère de jugement secondaire (le critère principal était le fonctionnement global, évalué par la GAS (*Global Assessment Scale*)). Après 18 mois de sessions hebdomadaires de thérapie cognitive, il était retrouvé une amélioration du fonctionnement statistiquement significative, ainsi qu'une diminution du score avolition / apathie de la SANS statistiquement significative. Il n'était pas constaté de différence statisquement significative pour les autres scores de la SANS (émoussement affectif, alogie, anhédonie / asocialité). L'étude de Bailer et al. (2001) était une étude en *cross-over* comparant la TCC (associée au traitement habituel) et le traitement habituel seul. Cette étude n'a pas été incluse en raison de sa langue de rédaction (seul le résumé était disponible en anglais). Les résultats montraient que le groupe ayant bénéficié de 24 séances de TCC avaient une plus grande amélioration que le groupe témoin. Après *cross-over*, les résultats étaient répliqués dans l'autre groupe, suggérant une amélioration quand la TCC était associée au traitement habituel sur la symptomatologie négative chez les sujets souffrant de schizophrénie.

3.4.2 Interprétation des résultats

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ces résultats.

3.4.2.1 La qualité des études

La première hypothèse tient à la qualité des études. Les études de meilleure qualité mettent en évidence une absence d'efficacité supérieure des TCC par rapport à la remédiation cognitive (Klingberg et al. 2011), ou au traitement habituel (Pos et al. 2019). Il est toutefois à noter que

dans l'étude TONES (Klingberg et al. 2011), la remédiation cognitive avait un effet sur les symptômes négatifs qui était bien supérieur aux résultats attendus selon la littérature existante (McGurk et al. 2007). Cette intervention avait pourtant été choisie par les auteurs comme thérapeutique de comparaison dans le groupe témoin pour contrôler une amélioration clinique spontanée, ou un effet « engagement thérapeutique », et devant une taille d'effet attendue faible. Une méta-analyse plus récente (Cella et al. 2017) retrouve une efficacité faible à modérée de la remédiation cognitive sur les symptômes négatifs, dont les mécanismes d'efficacité restent à élucider. Les auteurs (Klingberg et al. 2011) émettent l'hypothèse, se basant sur le modèle cognitif (faibles attentes de plaisir, succès, acceptation sociale), que les deux types de thérapies pourraient avoir fait expérimenter aux sujets à la fois du plaisir et des succès, remettant ainsi leurs croyances en question et entrainant une diminution de leur symptomatologie négative. En se basant sur le modèle cognitif, on peut également supposer que, par le biais d'une amélioration des troubles cognitifs, la remédiation cognitive pourrait participer à l'amélioration des symptômes négatifs, puisque cela pourrait remettre en question certaines croyances défaitistes.

Pos et al. (2019), dont l'étude retrouvait seulement une tendance à l'amélioration des symptômes négatifs, formulent plusieurs hypothèses pour expliquer ce manque de significativité : une puissance insuffisante devant un nombre insuffisant de sujets recrutés et de nombreux perdus de vue, un effet sur la sévérité des symptômes du traitement standard aux Pays-Bas qui met l'accent sur la réinsertion sociale, une absence de changement des croyances dysfonctionnelles et de la stigmatisation internalisée avec DAS-DPA (*Dysfunctional Attitude Scale – Defeatist Performance Attitude*) et ISMI (*Internalized Stigma of Mental Illness*) inchangées (or dans le modèle cognitif, les croyances défaitistes jouent un rôle central dans le développement et le maintien des symptômes négatifs), une absence de participation des nombreux perdus de vue aux séances individuelles qui permettaient d'agir sur les croyances dysfonctionnelles et l'activation comportementale.

Les résultats de la méta-analyse de Velthorst et al. (2015) montrent également un effet faible et hétérogène des TCC sur les symptômes négatifs. Il est à souligner que dans la majorité des études incluses, la symptomatologie négative était un critère de jugement secondaire, avec seulement deux études où le critère de jugement principal était la symptomatologie négative. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, les TCC visent à atteindre un objectif particulier et se basent sur une conceptualisation précise pour y parvenir, dont découlera le choix des techniques à utiliser. Or, les conceptualisations des symptômes positifs et des symptômes négatifs sont différentes. On peut donc supposer que les études qui cherchaient à agir sur les symptômes positifs n'aient pas comporté de techniques spécifiques visant à

diminuer la symptomatologie négative ; toutefois, une amélioration concommittante des symptômes négatifs était possible, notamment dans le cas de symptômes négatifs secondaires.

3.4.2.2 Une prise en charge globale

Velthorst et al. (2015) constataient également qu'une plus grande efficacité des TCC était associée avec l'ancienneté de la publication. L'hypothèse formulée serait que l'efficacité de la TCC porterait sur la symptomatologie en général, dans le cadre d'une prise en charge globale, s'associant à d'autres interventions. Or, les études les plus anciennes ne cherchaient pas à observer l'efficacité d'une TCC sur un symptôme en particulier (hallucinations par exemple), mais sur les symptômes du trouble en général, incluant les symptômes négatifs. En effet, dans la méta-analyse de Wykes et al. (2008) qui incluait 34 essais contrôlés randomisés évaluant l'efficacité de la TCC dans la schizophrénie (23 ayant évalué les symptômes négatifs), les résultats montraient une taille d'effet de 0,44, soit une plus grande efficacité que pour les symptômes positifs (taille d'effet de 0,37), alors qu'il ne s'agissait que rarement de la cible primaire du traitement (seulement 2 études ayant les symptômes négatifs comme critère de jugement principal). Il est toutefois à noter que les tailles d'effet étaient les plus importantes dans les études de faible qualité méthodologique, et que les tailles d'effet n'étaient plus significatives dans les études de meilleure qualité méthodologique. Les études plus récentes, distinguant les symptômes et se concentrant uniquement sur un type de symptôme, mettraient en évidence une moindre efficacité sur chacun des sous-types de symptômes.

Dans l'étude de Sensky et al. (2000), une action globale sur le trouble était proposée, associant des techniques visant à favoriser l'engagement, à travailler sur la normalisation des symptômes psychotiques, à lutter contre la détresse associée aux hallucinations auditives (développement de stratégies pour faire face, à partir d'un journal des voix), aux idées délirantes (développement d'hypothèses alternatives, tests dans la réalité en tâches à domicile), et également une action sur les symptômes négatifs (programmation d'activités, agenda plaisir / maîtrise), un travail sur l'identification et la verbalisation des affects et des cognitions, une lutte contre l'anxiété et la dépression (identification des distorsions cognitives, développement de réponses rationnelles), une identification et un travail sur les attitudes négatives envers les traitements médicamenteux ainsi que les schémas entretenant les hallucinations et idées délirantes. Cette intervention était comparée au « *befriending* » (intervention où le thérapeute se montre empathique et non directif, dans laquelle uniquement des sujets neutres sont évoqués comme les loisirs ou le sport, et où les symptômes ne sont pas abordés). En post-traitement, les deux interventions étaient efficaces avec des réductions significatives des symptômes positifs et négatifs, ainsi que des symptômes dépressifs, mais lors du suivi à 9 mois, seul le groupe ayant

eu l'intervention de TCC avait continué à être amélioré. Dans l'étude de suivi à 5 ans sur la même cohorte (Turkington et al. 2008), les résultats étaient en faveur d'une efficacité des TCC à la fois en terme de réduction des symptômes et en terme de durée d'efficacité, sur la symptomatologie générale (nombre de sujets à traiter = 10,36) et sur l'intensité de la symptomatologie négative (nombre de sujets à traiter = 5,22). Dans l'étude de Rector et al. (2003), l'intervention était également globale. En post-traitement, il était observé dans les deux groupes une réduction cliniquement significative pour les symptômes positifs, négatifs et la symptomatologie globale, sans différence statistiquement significative entre les deux groupes. L'effet le plus marqué en matière de comparaison entre les deux groupes était la réduction des symptômes négatifs au moment du suivi à 6 mois. Cette amélioration n'était pas attribuable à des changements des symptômes positifs ou dépressifs. Les résultats de ces études pourraient donc soutenir l'hypothèse qu'une action globale sur le trouble serait plus efficace qu'une action ciblée sur les symptômes négatifs. Il serait pertinent d'identifier les éléments clés des études anciennes afin de guider le développement des interventions de TCC dans la réduction des symptômes négatifs.

3.4.2.3 Catégories de symptômes

A l'opposé de l'hypothèse précédente où un traitement plus global serait efficace, une autre possibilité expliquant l'hétérogénéité des résultats pourrait être la diversité des symptômes négatifs eux-mêmes. Il est possible que les symptômes négatifs, bien que regroupés en syndrome, ne soient pas une entité homogène qui pourrait être traitée de manière uniforme. Ainsi, une action spécifique pour chaque symptôme (tel que c'est le cas pour les symptômes positifs : il existe en effet des techniques visant spécifiquement les idées délirantes, et d'autres pour les hallucinations) pourrait être nécessaire, ce qui expliquerait un manque de significativité des résultats si les symptômes négatifs sont évalués dans leur ensemble. Les résultats de Grant appuient cette hypothèse. En effet, des résultats hétérogènes sont retrouvés après une intervention en TCC, avec une amélioration significative pour la sous-échelle avolition-apathie de la SANS et pas de différence pour les autres sous-échelles (émoussement affectif, alogie, anhédonie / asocialité) (Grant et al. 2012). De plus, certains auteurs ont distingué deux catégories de symptômes (Liemburg et al. 2013) en s'appuyant sur la classification du DSM-5 (APA 2013) : une catégorie reliée aux déficits d'expressivité (expressions affectives, linguistiques et paralinguistiques) et une catégorie reliée à l'avolition pour les activités sociales. La première catégorie (correspondant aux déficits d'expressivité du DSM-5) comprendrait l'émoussement affectif, le mauvais contact, le manque de spontanéité, le maniérisme et troubles de la posture, le ralentissement psychomoteur, l'avolition (items N1, N3, N6, G5, G7 et G13

de la PANSS respectivement) et la deuxième catégorie (correspondant à l'amotivation sociale du DSM-5) le retrait affectif, le retrait social passif / apathique et l'évitement social actif (items N2, N4 et G16 de la PANSS respectivement). D'autres auteurs (Blanchard and Cohen 2006) font également une distinction entre une dimension de déficit d'expressivité (émoussement affectif, alogie) et une dimension de déficit d'expérience (anhédonie, asocialité).

3.4.2.4 Modalités de suivi

Une influence de l'intensité du suivi sur les symptômes négatifs peut être supposée, et expliquerait que les interventions utilisées en comparaison montrent une efficacité, comme c'est le cas dans l'étude de Klingberg et al. (2011). D'autres études pourraient soutenir cette hypothèse, comme l'essai contrôlé randomisé de Sensky et al. (2000), qui examinait l'efficacité de la TCC sur les symptômes de la schizophrénie, avec comme intervention de comparaison le *befriending*. Une efficacité à la fois de la TCC, et du *befriending* sur les symptômes négatifs était retrouvée. Selon l'étude de Penn et al. (2004), la psychothérapie de soutien pouvait être partiellement efficace dans le traitement des symptômes négatifs. Ainsi, un suivi rapproché constituerait déjà une sorte d'activation comportementale chez des sujets pouvant présenter un isolement social majeur. En effet, se rendre chez le thérapeute peut impliquer de se préparer, prendre les transports, ou encore avoir des interactions sociales par exemple. Il est possible que cela remette en question certaines croyances dysfonctionnelles notamment sur l'incapacité d'entreprendre des actions, ou que les sujets puissent prendre du plaisir au cours d'interactions sociales.

La durée du suivi pourrait également avoir une incidence sur l'efficacité. En effet, il est possible qu'un nombre de séances suffisant puisse être nécessaire pour pouvoir remettre en question les croyances dysfonctionnelles. Dans l'étude de Pos et al. (2019), 8 séances de groupe et 6 séances individuelles ne permettaient pas de remettre en question les croyances dysfonctionnelles, mesurées par l'ISMI. Or, ces croyances jouent un rôle central dans l'établissement et le maintien des symptômes négatifs. L'absence de remise en cause de ces croyances en raison d'une durée trop courte de suivi pourrait expliquer que les résultats de l'intervention ne se maintiennent pas à long terme. Dans l'étude de Staring et al. (2013), les mesures des croyances dysfonctionnelles montraient une large taille d'effet après 20 séances maximum de TCC, laissant supposer que ce nombre de séances serait suffisant pour remettre en question les croyances dysfonctionnelles. Cependant, l'absence de mesure de suivi n'a pas permis de vérifier si cette modification persistait dans le temps. Dans l'étude de Grant et al. (2012), dans laquelle l'intervention comprenait 50 séances, l'ISMI n'était pas mesurée, ne permettant pas d'évaluer l'impact d'un nombre de séances plus élevé sur la remise en question

des croyances dysfonctionnelles. Il est à noter que les thérapeutes intervenant dans l'étude de Pos et al. (2019) étaient formés par Staring, ayant lui-même adapté le manuel de traitement de Grant (Staring 2010).

Par ailleurs, on remarque dans l'étude TONES (Klingberg et al. 2011), pour un même manuel de traitement, un effet centre avec des résultats nettement hétérogènes. Il serait intéressant de connaître les facteurs conduisant à cet effet centre pour rechercher des explications possibles à cette hétérogénéité de résultats. Le niveau d'expertise des thérapeutes pourrait être une hypothèse. Cependant, dans une étude de Turkington et al. (2006), seulement 10 jours de formation étaient prodigués aux thérapeutes intervenant dans l'étude (infirmiers en santé mentale, sans expérience préalable en TCC) et les résultats montraient une efficacité sur les symptômes négatifs au suivi à 1 an (p=0,002), allant à l'encontre de cette hypothèse.

3.4.2.5 Une efficacité différée

Une revue récente de la littérature (Elis et al. 2013) examinant l'efficacité des TCC sur les symptômes négatifs de la schizophrénie (critère de jugement principal ou secondaire) retrouvait que deux tiers des essais contrôlés randomisés montraient une amélioration en post-traitement, au cours du suivi, ou les deux. Une autre revue de la littérature (Sarin et al. 2011) portant sur l'efficacité des TCC chez les personnes souffrant de schizophrénie, en post-traitement et au cours du suivi, retrouvait une efficacité avec une petite taille d'effet sur la symptomatologie et notamment les symptômes négatifs en comparaison aux autres traitements psychologiques (p=0,03) au cours du suivi, alors que les résultats en post-traitement n'étaient pas statistiquement significatifs. Cela pourrait suggérer que les effets des TCC pourraient être retardés, et n'être visibles que quelques mois plus tard. Or dans les études incluses dans la présente revue de la littérature, aucun suivi à moyen ou long terme n'est retrouvé, ne permettant pas de mettre en évidence une éventuelle efficacité différée.

3.4.3 Limites

Cette revue de la littérature comporte plusieurs limites. Premièrement, si la recherche est restreinte aux symptômes négatifs comme critère de jugement principal, on constate que peu d'études répondent aux critères. De plus, parmi ce faible nombre d'études, peu possèdent une méthodologie de qualité suffisante. En effet, on ne compte que 2 essais contrôlés randomisés portant sur l'efficacité, et un seul comporte une puissance suffisante (Klingberg et al. 2011).

Deuxièmement, à nouveau en raison de la méthodologie choisie, il est possible que des études qui ne portaient pas spécifiquement sur les symptômes négatifs mais dans lesquelles une intervention sur ces symptômes était tout de même réalisée, comme les articles de Sensky et al.

(2000) et Rector et al. (2003), n'aient pas été inclus dans cette revue de la littérature. Cela pourrait masquer en partie l'efficacité potentielle des TCC sur les symptômes négatifs.

Troisièmement, on peut constater une hétérogénéité sur la définition des symptômes négatifs, ainsi que les outils d'évaluation, qui complexifie l'interprétation des résultats. Une révision des outils d'évaluation parait nécessaire. Les outils les plus fréquemment utilisés et les plus anciens tels que la PANSS ou la SANS semblent désuets au vu des avancées des connaissances sur les symptômes négatifs. En effet, la SANS comprend des éléments de désorganisation comme les barrages ou la discordance idéo-affective, ainsi que la dimension des troubles attentionnels qui fait partie des symptômes cognitifs et non négatifs. La PANSS quant à elle, comprend des symptômes négatifs dans la psychopathologie générale (G7 = ralentissement psychomoteur ; G13 = trouble de la volition ; G16 = évitement social actif) et les items N5 (difficultés d'abstraction) et N7 (pensée stéréotypée) ne sont pas des symptômes négatifs mais cognitifs. Ainsi, l'utilisation de la sous-échelle « symptomatologie négative » n'évalue pas spécifiquement les symptômes négatifs et peut alors ne pas être représentative. De plus, les mesures concernant l'anhédonie ne font pas la distinction entre plaisir consommatoire et plaisir anticipatoire. L'évaluation du plaisir consommatoire pendant un entretien peut être compliquée puisqu'elle nécessite de faire appel au souvenir de celui-ci au cours d'une expérience passée. De plus, ces mesures évaluent des déficits expérientiels (manque de motivation, d'intérêt, de plaisir…) à partir d'observations comportementales. Etant basées sur des observations extérieures, elles pourraient ne pas refléter l'expérience du sujet. Par ailleurs, ces observations ne prennent pas en compte le processus psychopathologique sous-jacent au paramètre évalué (par exemple le retrait social peut être sous-tendu par l'avolition ou un manque d'intérêt pour les relations sociales, mais aussi par une symptomatologie positive comme des idées de persécution, une anxiété sociale excessive, un déficit en habiletés sociales, ou encore des conflits ou une stigmatisation de la part de l'entourage). Devant ces limites d'évaluation, d'autres outils semblent nécessaires pour évaluer plus précisément les symptômes négatifs. Une première alternative acceptable pourrait être l'utilisation de la PANSS-MNS (*Modified negative syndrome factor of the Positive And Negative Syndrome Scale*) qui est un score composite comprenant uniquement la symptomatologie négative, comme dans l'étude « *TONES* » (Klingberg et al. 2011), ou l'utilisation d'échelles développées plus récemment, telles que la CAINS (*Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms*) (Blanchard et al. 2011) ou la BNSS (*Brief Negative Symptom Scale*) (Kirkpatrick et al. 2011). La BNSS est une échelle qui a été créée à la suite de la conférence de consensus MATRICS (Kirkpatrick et al. 2006). Elle comprend 13 items, organisés en 6 sous-échelles, et a pour vocation d'être concise.

La CAINS a également été développée à la suite de cette conférence de consensus (Kring et al. 2013). La version finale contient 13 items dont 9 items évaluant le facteur « plaisir / motivation » (expérience) et 4 items évaluant le facteur « expression ». Les cotations prennent en compte le comportement, les facteurs environnementaux contextuels, les descriptions par les sujets de leur état interne, afin d'obtenir une évaluation approfondie des processus sous-tendant les symptômes négatifs, et ne pas se fier uniquement soit à une observation comportementale, soit à la description par les sujets.

3.4.4 Perspectives

Au vu de la sévérité du retentissement des symptômes négatifs, de l'absence de traitement efficace à l'heure actuelle, et de l'hétérogénéité des résultats de la TCC, de plus amples recherches seraient nécessaires sur le sujet. De plus, la faisabilité et l'acceptabilité des TCC dans cette indication semblent unanimes (Klingberg et al. 2009, 2012; Johns et al. 2002). En effet, par rapport à la remédiation cognitive, Klingberg constatait un taux d'attrition significativement plus bas, et également un taux de participation significativement plus élevé pour la TCC. D'autre part, dans une autre étude (Wittorf et al. 2008), les sujets évaluent l'alliance thérapeutique plus positivement dans la TCC que dans la remédiation cognitive. Dans cette même étude, il est intéressant de constater que des symptômes négatifs plus sévères étaient associés à une plus mauvaise évaluation de l'alliance thérapeutique par le thérapeute, et non par le sujet.

D'autres pistes pourraient concerner la « troisième vague » des TCC, avec par exemple des interventions basées sur la pleine conscience. Tabak et al. (2015) ont en effet montré que le niveau de pleine conscience n'était pas influencé par les symptômes négatifs. Quelques études portent sur l'efficacité de la troisième vague chez les sujets souffrant de schizophrénie. Les résultats d'une méta-analyse (Khoury et al. 2013) suggèrent de plus larges effets d'interventions basées sur la pleine conscience sur les symptômes négatifs par rapport aux symptômes positifs, mais les symptômes négatifs ne constituaient pas le critère de jugement principal de cette méta-analyse. La présente revue de la littérature n'a pas identifié d'essais cliniques étudiant l'efficacité des techniques de la troisième vague spécifiquement sur les symptômes négatifs. D'autres techniques utilisant la pleine conscience, comme la « *loving kindness meditation* » ont montré des résultats encourageants sur les symptômes négatifs (Johnson et al. 2011).

Grant et al. (2014, 2017) ont obtenu des résultats prometteurs sur le fonctionnement global avec une autre approche : la thérapie cognitive orientée vers le rétablissement. Il s'agit d'une forme de thérapie cognitive qui consiste à associer les principes de la thérapie cognitive avec ceux du rétablissement psychologique. La conceptualisation et la planification du traitement

sont basées sur les objectifs de rétablissement personnel du sujet : agir sur les croyances dysfonctionnelles et les attitudes négatives, favoriser des attitudes positives à travers l'expérimentation, accompagner à l'adaptation à la vie dans la communauté (Grant et al. 2017; Vidal and Huguelet 2018). Cette approche pourrait soutenir l'hypothèse préalablement discutée d'une efficacité d'un traitement global du trouble.

4 Conclusion

Le manque de données induit par le peu d'études de bonne qualité méthodologique ne permet pas à ce jour de conclure sur l'efficacité des TCC sur les symptômes négatifs chez les sujets souffrant de schizophrénie. De plus amples recherches semblent nécessaires, en particulier des études contrôlées randomisées de forte puissance portant spécifiquement sur les symptômes négatifs, et utilisant des outils d'évaluation plus modernes.

5 Annexes

5.1 Table des tableaux

Tableau 1 : Effet des interventions cognitives et comportementales, inspiré du rapport d'expertise *Psychothérapie : trois approches évaluées* (Inserm 2004) 16

Tableau 2 : Niveaux de preuve de l'efficacité de la TCC, inspiré du rapport d'expertise *Psychothérapie : trois approches évaluées* (Inserm 2004) 17

Tableau 3 : Les cognitions d'attentes négatives associées aux symptômes négatifs, inspiré de Rector et al. (2005) 42

Tableau 4 : description des études incluses dans la revue de la littérature : études non contrôlées 47

Tableau 5 : description des études incluses dans la revue de la littérature : études contrôlées randomisées 51

Tableau 6 : description des études incluses dans la revue de la littérature : méta-analyse 54

5.2 Table des figures

Figure 1 : Conditionnement classique : déclenchement d'une réponse par association, inspiré de Cottraux (2017) 12

Figure 2 : Conditionnement opérant : sélection d'une réponse par renforcement, inspiré de Cottraux (2017) 12

Figure 3 : Flow chart récapitulatif des articles retenus pour la revue de la littérature 46

5.3 Abréviations utilisées

ACT Acceptation and Commitment Therapy

APA American Psychiatric Association

BNSS Brief Negative Symptom Scale

BPRS Brief Psychiatric Rating Scale

CAINS Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms

CIM-10 Classification Internationale des Maladies, 10ème révision

DAS-DPA Dysfunctional Attitude Scale – Defeatist Performance Attitude

DSM-5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition

EEG Electroencéphalogramme

GAS Global Assessment Scale

HAS Haute Autorité de Santé

Inserm Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IRM Imagerie par Résonance Magnétique

ISMI Internalized Stigma of Mental Illness

ISRS Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

MATRICS Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia

NHS National Health Service

NICE National Institute for Health and Care Excellence

NIMH National Institute of Mental Health

PANSS Positive And Negative Syndrome Scale

PANSS-MNS Modified negative syndrome factor of the Positive And Negative Syndrome Scale

PEPS Programme des Emotions Positives pour la Schizophrénie

PSYRATS Psychotic Symptoms Rating Scales

rTMS repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

SANS Scale for the Assessment of Negative Symptoms

SAPS Scale for the Assessment of Positive Symptoms

SENS Subjective Experience of Negative Symptoms

TCC Thérapie Cognitive et Comportementale

tDCS transcranial Direct Current Stimulation

TF Thérapie Familiale

TONES Treatment of NEgative Symptoms

TP Thérapie Psychodynamique

6 Bibliographie

Abrams R, Taylor MA. « A rating scale for emotional blunting. » *The American Journal of Psychiatry*. 1978; 135(2): 226-229.

AFTCC. 2015. (page consultée le 13/07/2018). « Les Thérapies Comportementales et Cognitives | AFTCC », [en ligne]. http://www.aftcc.org/les-therapies-comportementales-et-cognitives.

Aleman A, Lincoln TM, Bruggeman R, Melle I, Arends J, Arango C, Knegtering H. « Treatment of Negative Symptoms: Where Do We Stand, and Where Do We Go? » *Schizophrenia Research*. 2017; 186: 55-62.

Alford BA, Beck AT. *The Integrative Power of Cognitive Therapy*. New York: The Guilford Press; 1997.

Andreasen NC. « Negative Symptoms in Schizophrenia. Definition and Reliability ». *Archives of General Psychiatry*. 1982; 39(7): 784-88.

Andreasen NC. « The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) ». *The British Journal of Psychiatry*. 1989; 155(7): 49-52.

Andreou C, Treszl A, Roesch-Ely D, Köther U, Veckenstedt R, Moritz S. « Investigation of the role of the jumping-to-conclusions bias for short-term functional outcome in schizophrenia ». *Psychiatry Research*. 2014; 218: 341-47.

APA. 2004. (page consultée le 14/07/2018). « schizophrenia.pdf Guidelines ». [en ligne]. https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf.

APA. 2009. (page consultée le 14/07/2018). « schizophrenia-watch.pdf Guidelines ». [en ligne]. http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia-watch.pdf.

APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5®)*. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.

Artaloytia JF, Arango C, Lahti A, Sanz J, Pascual A, Cubero P, Prieto D, Palomo T. « Negative Signs and Symptoms Secondary to Antipsychotics: A Double-Blind, Randomized Trial of a Single Dose of Placebo, Haloperidol, and Risperidone in Healthy Volunteers ». *The American Journal of Psychiatry*. 2006; 163(3): 488-93.

Awad, GA. « Subjective Tolerability of Antipsychotic Medications and the Emerging Science of Subjective Tolerability Disorders ». *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2010; 10(1): 1-4.

Bach P, Hayes SC. « The Use of Acceptance and Commitment Therapy to Prevent the Rehospitalization of Psychotic Patients: A Randomized Controlled Trial ». *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2002; 70(5): 1129-39.

Bailer J, Takats I, Westermeier C. Die Wirksamkeit individualisierter Kognitiver Verhaltens therapie bei schizophrener Negativsymptomatik und sozialer Behinderung: Eine kontrollierte Studie. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*. 2001;30(4):268–278.

Beck AT. *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders*. New York: International Universities Press; 1976.

Beck AT, Rector NA. « Cognitive Approaches to Schizophrenia: Theory and Therapy ». *Annual Review of Clinical Psychology*. 2005; 1(1): 577-606.

Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. *Cognitive Therapy of Depression*. New York; The Guilford Press; 1979.

Bell V, Halligan PW, Ellis HD. « Explaining Delusions: A Cognitive Perspective ». *Trends in Cognitive Sciences*. 2006; 10(5): 219-26.

Bentall RP, Corcoran R, Howard R, Blackwood N, Kinderman P. « Persecutory Delusions: A Review and Theoretical Integration ». *Clinical Psychology Review*. 2001; 21(8): 1143-92.

Benton MK, Schroeder HE. « Social skills training with schizophrenics: A meta-analytic evaluation ». *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1990; 58(6): 741-47.

Blanchard JJ, Cohen AS. « The Structure of Negative Symptoms Within Schizophrenia: Implications for Assessment ». *Schizophrenia Bulletin*. 2006; 32(2): 238-45.

Blanchard JJ, Kring AM, Horan WP, Gur R. « Toward the next Generation of Negative Symptom Assessments: The Collaboration to Advance Negative Symptom Assessment in Schizophrenia ». *Schizophrenia Bulletin*. 2011; 37(2): 291-99.

Bleuler E. *Dementia praecox, oder Gruppe der Schizophrenien*. 1st ed. Leipzig-Wien: Franz Deuticke; 1911.

Bottlender R, Jäger M, Groll C, Strauss A, Möller HJ. « Deficit States in Schizophrenia and Their Association with the Length of Illness and Gender ». *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2001; 251(6): 272-78.

Bow-Thomas CC, Velligan DI, Miller AL, Olsen J. « Predicting Quality of Life from Symptomatology in Schizophrenia at Exacerbation and Stabilization ». *Psychiatry Research*. 1999; 86(2): 131-42.

Brugger P, Regard M, Landis T, Oelz O. « Hallucinatory Experiences in Extreme-Altitude Climbers ». *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*. 1999; 12(1): 67-71.

Brüne M. « “Theory of Mind” in Schizophrenia: A Review of the Literature ». *Schizophrenia Bulletin*. 2005; 31(1): 21-42.

Brunelin J, Mondino M, Gassab L, Haesebaert F, Gaha L, Suaud-Chagny MF, Saoud M, Mechri A, Poulet E. « Examining Transcranial Direct-Current Stimulation (TDCS) as a Treatment for Hallucinations in Schizophrenia ». *The American Journal of Psychiatry*. 2012; 169(7): 719-24.

Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B, Ball P, Carpenter WT. « Positive and Negative Symptom Response to Clozapine in Schizophrenic Patients with and without the Deficit Syndrome ». *The American Journal of Psychiatry*. 1998; 155(6): 751-60.

Burns DD. *The Feeling Good Handbook*. Revised ed. New York: Plume Books; 2000.

Campellone TR, Sanchez AH, Kring AM. « Defeatist Performance Beliefs, Negative Symptoms, and Functional Outcome in Schizophrenia: A Meta-Analytic Review ». *Schizophrenia Bulletin*. 2016; 42(6): 1343-52.

Carpenter WT, Heinrichs DW, Alphs LD. « Treatment of Negative Symptoms ». *Schizophrenia Bulletin.* 1985; 11(3): 440-52.

Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AM. « Deficit and Nondeficit Forms of Schizophrenia: The Concept ». *The American Journal of Psychiatry.* 1988; 145(5): 578-83.

Cassar R, Applegate E, Bentall RP. « Poor Savouring and Low Self-Efficacy Are Predictors of Anhedonia in Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders ». *Psychiatry Research*. 2013; 210(3): 830-34.

Cella M, Preti A, Edwards C, Dow T, Wykes T. « Cognitive Remediation for Negative Symptoms of Schizophrenia: A Network Meta-Analysis ». *Clinical Psychology Review*. 2017; 52: 43-51.

Chadwick P, Taylor KN, Abba N. « Mindfulness Groups for People with Psychosis ». *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*. 2005; 33(3): 351-59.

Chaix J, Ma E, Nguyen A, Ortiz Collado MA, Rexhaj S, Favrod J. « Safety-Seeking Behaviours and Verbal Auditory Hallucinations in Schizophrenia ». *Psychiatry Research*. 2014; 220(1-2): 158-62.

Cormac I, Jones C, Campbell C, Silveira da Mota Neto JI. « Cognitive behaviour therapy for schizophrenia ». *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002.

Corrigan PW. « Social Skills Training in Adult Psychiatric Populations: A Meta-Analysis ». *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. 1991; 22(3): 203-10.

Cottraux J. *Les psychothérapies cognitives et comportementales*. 6e édition. Paris: Elsevier Masson; 2017.

Couture SM, Blanchard JJ, Bennett ME. « Negative Expectancy Appraisals and Defeatist Performance Beliefs and Negative Symptoms of Schizophrenia ». *Psychiatry Research*. 2001; 189(1): 43-48.

Daléry J, d'Amato T, Saoud M. *Pathologies schizophréniques*. Cachan: Lavoisier; 2012.

Darbà J, Minoves A, Rojo E, Jimenez F, Rejas J. « Efficacy of Second-Generation-Antipsychotics in the Treatment of Negative Symptoms of Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials ». *Revista De Psiquiatria Y Salud Mental*. 2011; 4(3): 126-43.

Dickerson FB. « Cognitive Behavioral Psychotherapy for Schizophrenia: A Review of Recent Empirical Studies ». *Schizophrenia Research*. 2000; 43(2-3): 71-90.

Dickerson FB, Boronow JJ, Ringel N, Parente F. « Social Functioning and Neurocognitive Deficits in Outpatients with Schizophrenia: A 2-Year Follow-Up ». *Schizophrenia Research*. 1999; 37(1): 13-20.

Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. « Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Negative Symptoms of Schizophrenia: Review and Meta-Analysis ». *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2010; 71(4): 411-18.

Drake RJ , Pickles A, Bentall RP, Kinderman P, Haddock G, Tarrier N, Lewis SW. « The Evolution of Insight, Paranoia and Depression during Early Schizophrenia ». *Psychological Medicine*. 2004; 34(2): 285-92.

Dyck DG, Short RA, Hendryx MS, Norell D, Myers M, Patterson T, McDonell MG, Voss WD, McFarlane WR. « Management of Negative Symptoms among Patients with Schizophrenia Attending Multiple-Family Groups ». *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*. 2000; 51(4): 513-19.

Elis O, Caponigro JM, Kring AM. « Psychosocial Treatments for Negative Symptoms in Schizophrenia: Current Practices and Future Directions ». *Clinical Psychology Review*. 2013; 33(8): 914-28.

Erawati E, Keliat BA, Helena N, Hamid A. « The Influence of Metacognitive Training on Delusion Severity and Metacognitive Ability in Schizophrenia ». *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*. 2014; 21(9): 841-47.

Erhart SM, Marder SR, Carpenter WT. « Treatment of Schizophrenia Negative Symptoms: Future Prospects ». *Schizophrenia Bulletin*. 2006; 32(2): 234-37.

Fadden G, Bebbington P, Kuipers L. « The Burden of Care: The Impact of Functional Psychiatric Illness on the Patient's Family ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 1987; 150: 285-92.

Favrod J, Rexhaj S, Bardy S, Ferrari P, Hayoz C, Moritz S, Conus P, Bonsack C. « Sustained Antipsychotic Effect of Metacognitive Training in Psychosis: A Randomized-Controlled Study ». *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*. 2014; 29(5): 275-81.

Favrod J. *Se rétablir de la schizophrénie: Guide pratique pour les professionnels*. 2e édition. Elsevier Masson; 2015.

Favrod J, Giuliani F, Ernst F, Bonsack C. « Anticipatory Pleasure Skills Training: A New Intervention to Reduce Anhedonia in Schizophrenia ». *Perspectives in Psychiatric Care*. 2010; 46(3): 171-81.

Favrod J, Nguyen A, Fankhauser C, Ismailaj A, Hasler JD, Ringuet A, Rexhaj S, Bonsack C. « Positive Emotions Program for Schizophrenia (PEPS): A Pilot Intervention to Reduce Anhedonia and Apathy ». *BMC Psychiatry*. 2015; 15: 231.

Fervaha G, Takeuchi H, Lee J, Foussias G, Fletcher PJ, Agid O, Remington G. « Antipsychotics and Amotivation ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2015; 40(6): 1539-48.

Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L. « A Meta-Analysis of Cognitive Deficits in Adults with a Diagnosis of Schizophrenia ». *Neuropsychology Review*. 2015; 15(2): 73-95.

Flavell JH. « Metacognition and cognitive monitoring: A new area of cognitive–developmental inquiry ». *American Psychologist*. 1979; 34(10): 906-11.

Freeman D, Garety P, Fowler D, Kuipers E, Dunn G, Bebbington P, Hadley C. « The London-East Anglia Randomized Controlled Trial of Cognitive-Behaviour Therapy for Psychosis. IV: Self-Esteem and Persecutory Delusions ». *The British Journal of Clinical Psychology*. 1998; 37: 415-30.

Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. « Meta-Analysis of the Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (RTMS) on Negative and Positive Symptoms in Schizophrenia ». *Schizophrenia Research*. 2009; 108(1-3): 11-24.

Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, Rocchetti M, Carpenter W, Shergill S, McGuire P. « Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials ». *Schizophrenia Bulletin*. 2015; 41(4): 892-99.

Gard, DE, Kring AM, Gard MG, Horan WP, Green MF. « Anhedonia in Schizophrenia: Distinctions between Anticipatory and Consummatory Pleasure ». *Schizophrenia Research*. 2007; 93(1-3): 253-60.

Geoffroy PA, Amad A, Camus V, Thomas P, Micoulaud-Franchi JA, Quiles C. *Référentiel de psychiatrie : Psychiatrie de l'adulte. Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Addictologie*. 1re édition. Rennes; Tours: Presses universitaire François Rabelais; 2014.

Gomes JS, Shiozawa P, Dias AM, Valverde Ducos D, Akiba H, Trevizol AP, Bikson M, et al. « Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Anodal TDCS Effects on Negative Symptoms in Schizophrenia ». *Brain Stimulation*. 2015; 8(5): 989-91.

Gopinath PS, Chaturvedi SK. « Distressing Behaviour of Schizophrenics at Home ». *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1992; 86(3): 185-88.

Gould RA, Mueser KT, Bolton E, Mays V, Goff D. « Cognitive Therapy for Psychosis in Schizophrenia: An Effect Size Analysis ». *Schizophrenia Research*. 2001; 48(2-3): 335-42.

Grant PM, Beck AT. « Defeatist Beliefs as a Mediator of Cognitive Impairment, Negative Symptoms, and Functioning in Schizophrenia ». *Schizophrenia Bulletin*. 2009; 35(4): 798-806.

Grant PM, Bredemeier K, Beck AT. « Six-Month Follow-Up of Recovery-Oriented Cognitive Therapy for Low-Functioning Individuals With Schizophrenia ». *Psychiatric Services*. 2017; 68(10): 997-1002.

Grant PM, Huh GA, Perivoliotis D, Stolar NM, Beck AT. « Randomized Trial to Evaluate the Efficacy of Cognitive Therapy for Low-Functioning Patients with Schizophrenia ». *Archives of General Psychiatry*. 2012; 69(2): 121-27.

Grant PM, Reisweber J, Luther L, Brinen AP, Beck AT. « Successfully Breaking a 20-Year Cycle of Hospitalizations with Recovery-Oriented Cognitive Therapy for Schizophrenia ». *Psychological Services*. 2014; 11(2): 125-33.

Grassian S. « Psychopathological Effects of Solitary Confinement ». *The American Journal of Psychiatry*. 1983; 140(11): 1450-54.

Growe GA, Crayton JW, Klass DB, Evans H, Strizich M. « Lithium in Chronic Schizophrenia ». *The American Journal of Psychiatry*. 1979; 136(4A): 454-55.

Guelfi JD, Rouillon F. *Manuel de psychiatrie*. 2eme ed. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux Cedex; 2012.

Häfner H. « Onset and Early Course as Determinants of the Further Course of Schizophrenia ». *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 2000; n° 407: 44-48.

Häfner H, an der Heiden W. « Epidemiology of Schizophrenia ». *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*. 1997; 42(2): 139-51.

Häfner H. « The Course of Schizophrenia in the Light of Modern Follow-up Studies: The ABC and WHO Studies ». *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* 1999; 249 Suppl 4: 14-26.

Handicap.fr. 2013. (page consultée le 13/07/2018). « Définition / classification des handicaps (CIH et OMS) ». [en ligne]. https://informations.handicap.fr/art-definition-classification-handicap-cih-oms-874-6029.php.

HAS. 2007. (page consultée le 14/07/2018). « Guide ALD23 Schizophrénie ». [en ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf.

Hecht EM, Landy DC. « Alpha-2 Receptor Antagonist Add-on Therapy in the Treatment of Schizophrenia; a Meta-Analysis ». *Schizophrenia Research.* 2012; 134(2-3): 202-6.

Heinrichs RW, Zakzanis KK. « Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence ». *Neuropsychology*. 1998; 12(3): 426-45.

Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CME, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. « Hypofrontality in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Functional Imaging Studies ». *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2004; 110(4): 243-56.

Ho BC, Nopoulos P, Flaum M, Arndt S, Andreasen NC. « Two-Year Outcome in First-Episode Schizophrenia: Predictive Value of Symptoms for Quality of Life ». *The American Journal of Psychiatry*. 1998; 155(9): 1196-1201.

Holthausen EAE, Wiersma D, Sitskoorn MM, Hijman R, Dingemans PM, Schene AH, van den Bosch RJ. « Schizophrenic Patients without Neuropsychological Deficits: Subgroup, Disease Severity or Cognitive Compensation? » *Psychiatry Research*. 2002; 112(1): 1-11.

Inserm. 2004. (page consultée le 14/07/2018). « Psychothérapies : Trois approches évaluées ». [en ligne]. http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/147/expcol_2004_psychotherapie_synthese_fr.pdf?sequence=1.

Inserm. 2014. (page consultée le 13/07/2018). « Schizophrénie ». [en ligne]. https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrenie.

Jauhar S, McKenna PJ, Radua J, Fung E, Salvador R, Laws KR. « Cognitive-Behavioural Therapy for the Symptoms of Schizophrenia: Systematic Review and Meta-Analysis with Examination of Potential Bias ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 2014; 204(1): 20-29.

Javitt DC. « Glutamatergic Theories of Schizophrenia ». *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*. 2010; 47(1): 4-16.

Johns LC, Sellwood W, McGovern J, Haddock G. « Battling boredom : Group cognitive behaviour therapy for negative symptoms of schizophrenia ». *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*. 2002; 30(3): 341-46.

Johnson DP, Penn DL, Fredrickson BL, Kring AM, Meyer PS, Catalino LI, Brantley M. « A pilot study of loving-kindness meditation for the negative symptoms of schizophrenia ». *Schizophrenia Research*. 2011; 129(2): 137-40.

Kantrowitz JT, Javitt DC. « N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) Receptor Dysfunction or Dysregulation: The Final Common Pathway on the Road to Schizophrenia? » *Brain Research Bulletin*. 2010; 83(3-4): 108-21.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. « The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia ». *Schizophrenia Bulletin*. 1987; 13(2): 261-76.

Kelley ME , van Kammen DP, Allen DN. « Empirical Validation of Primary Negative Symptoms: Independence from Effects of Medication and Psychosis ». *The American Journal of Psychiatry*. 1999; 156(3): 406-11.

Kelly DL, Sullivan KM, McEvoy JP, McMahon RP, Wehring HJ, Gold JM, Liu F, et al. « Adjunctive Minocycline in Clozapine-Treated Schizophrenia Patients With Persistent Symptoms ». *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2015; 35(4): 374-81.

Khazaal Y, Favrod J, Azoulay S, Finot SC, Bernabotto M, Raffard S, Libbrecht J, Dieben K, Levoyer D, Pomini V. « “Michael’s Game,” a Card Game for the Treatment of Psychotic Symptoms ». *Patient Education and Counseling*. 2011; 83(2): 210-16.

Khoury B, Lecomte T, Gaudiano BA, Paquin K. « Mindfulness Interventions for Psychosis: A Meta-Analysis ». *Schizophrenia Research*. 2013; 150(1): 176-84.

Kinderman P, Bentall RP. « Causal Attributions in Paranoia and Depression: Internal, Personal, and Situational Attributions for Negative Events ». *Journal of Abnormal Psychology*. 1997; 106(2): 341-45.

Kingdon DG, Turkington D. *Thérapie cognitive de la schizophrénie, une thérapie par le dialogue et l’écoute du sujet*. 1ere ed. Bruxelles: De Boeck; 2011.

Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, Carpenter WT. « A Separate Disease within the Syndrome of Schizophrenia ». *Archives of General Psychiatry*. 2001; 58(2): 165-71.

Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. « The NIMH-MATRICS Consensus Statement on Negative Symptoms ». *Schizophrenia Bulletin*. 2006; 32(2): 214-19.

Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, Fischer BA, Daniel DG, Cienfuegos A, Marder SR. « The Brief Negative Symptom Scale: Psychometric Properties ». *Schizophrenia Bulletin*. 2011; 37(2): 300-305.

Kishi T, Iwata N. « Meta-Analysis of Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant Use in Schizophrenia ». *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014; 17(2): 343-54.

Klein DN. « Depression and Anhedonia ». In: Clark DC, Fawcett J, editors. *Anhedonia and Affect Deficit States*. New York: PMA Publishing Corporation; 1987.

Klingberg S, Herrlich J, Wiedemann G, Wölwer W, Meisner C, Engel C, Jakobi-Malterre UE, Buchkremer G, Wittorf A. « Adverse Effects of Cognitive Behavioral Therapy and Cognitive Remediation in Schizophrenia: Results of the Treatment of Negative Symptoms Study ». *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2012; 200(7): 569-76.

Klingberg S, Wittorf A, Herrlich J, Wiedemann G, Meisner C, Buchkremer G, Frommann N, Wölwer W. « Cognitive Behavioural Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenia Patients: Study Design of the TONES Study, Feasibility and Safety of Treatment ». *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* . 2009; 259 Suppl 2: S149-154.

Klingberg S, Wölwer W, Engel C, Wittorf A, Herrlich J, Meisner C, Buchkremer G, Wiedemann G. « Negative Symptoms of Schizophrenia as Primary Target of Cognitive Behavioral Therapy: Results of the Randomized Clinical TONES Study ». *Schizophrenia Bulletin*. 2011; 37 Suppl 2: S98-110.

Krawiecka M, Goldberg D, Vaughan M. « A standardized psychiatric assessment scale for rating chronic psychotic patients ». *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1977; 55(4): 299-308.

Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ, Horan WP, Reise SP. « The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): Final Development and Validation ». *The American Journal of Psychiatry*. 2013; 170(2): 165-72.

Kurimori M, Shiozawa P, Bikson M, Aboseria M, Cordeiro Q. « Targeting Negative Symptoms in Schizophrenia: Results from a Proof-of-Concept Trial Assessing Prefrontal Anodic TDCS Protocol ». *Schizophrenia Research*. 2015; 166(1-3): 362-63.

Lançon C, Auquier P, Llorca PM, Martinez JL, Bougerol T, Scotto JC. « Etude des propriétés psychométriques de la PANSS dans sa version française dans une population de patients schizophrènes-Psychometrics properties of the PANSS in a sample of French schizophrenic patients ». *Encéphale*. 1997; 23: 1-9.

Lecrubier Y, Boyer P. « Fiche descriptive et traduction française de la SANS ». *Psychiatrie & Psychobiologie*. 1987; 2(6): 414-24.

LeDoux J. *The Emotional Brain*. New York: Simon and Schuster; 1998.

Legifrance. Code de l'action sociale et des familles. *LOI n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées*. *2005-102*.

Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. « Second-Generation versus First-Generation Antipsychotic Drugs for Schizophrenia: A Meta-Analysis ». *Lancet (London, England)*. 2009a. 373(9657): 31-41.

Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, Asenjo Lobos C, Schwarz S, Davis JM. « A Meta-Analysis of Head-to-Head Comparisons of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia ». *The American Journal of Psychiatry*. 2009b; 166(2): 152-63.

Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. « How Effective Are Second-Generation Antipsychotic Drugs? A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials ». *Molecular Psychiatry*. 2009c; 14(4): 429-47.

Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. « Amisulpride, an Unusual "Atypical" Antipsychotic: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials ». *The American Journal of Psychiatry*. 2002; 159(2): 180-90.

Lewine RRJ, Fogg L, Meltzer HY. « Assessment of negative and positive symptoms in schizophrenia ». *Schizophrenia bulletin*. 1983; 9(3): 368-76.

Liddle PF, Barnes TR. « The Subjective Experience of Deficits in Schizophrenia ». *Comprehensive Psychiatry*. 1988; 29(2): 157-64.

Liemburg E, Castelein S, Stewart R, van der Gaag M, Aleman A, Knegtering H, Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators. « Two Subdomains of Negative Symptoms in Psychotic Disorders: Established and Confirmed in Two Large Cohorts ». *Journal of Psychiatric Research*. 2013; 47(6): 718-25.

Liu F, Guo X, Wu R, Ou J, Zheng Y, Zhang B, Xie L, et al. « Minocycline Supplementation for Treatment of Negative Symptoms in Early-Phase Schizophrenia: A Double Blind, Randomized, Controlled Trial ». *Schizophrenia Research*. 2014; 153(1-3): 169-76.

Lukoff D, Nuechterlein KH, Ventura J. « Manual for the expanded brief psychiatric rating scale ». *Schizophrenia bulletin*. 1986; 12(4): 594-602.

Lund PM. « Marathon Volleyball: Changes after 61 Hours Play. » *British Journal of Sports Medicine*. 1985; 19(4): 228-29.

Maurer K, Häfner H. « Methodological Aspects of Onset Assessment in Schizophrenia ». *Schizophrenia Research*. 1995; 15(3): 265-76.

McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, McHugo GJ, Mueser KT. « A Meta-Analysis of Cognitive Remediation in Schizophrenia ». *The American Journal of Psychiatry*. 2007; 164(12): 1791-1802.

Micoulaud-Franchi JA, Quiles C, Belzeaux R, Adida M, Azorin JM. « Symptômes négatifs de la schizophrénie : de l'électrophysiologie à l'électrothérapie ». *L'Encéphale*. 2015; 41(6): 50-56.

Micoulaud-Franchi JA, Quiles C. « Électroconvulsivothérapie ». In Vion-Dury J, Balzani C, Micoulaud JA. *Neurophysiologie clinique en psychiatrie*. Elsevier Masson; 2015 p.133-164.

Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC. « Predictive Values of Neurocognition and Negative Symptoms on Functional Outcome in Schizophrenia: A Longitudinal First-Episode Study with 7-Year Follow-Up ». *The American Journal of Psychiatry*. 2005; 162(3): 495-506.

Mirabel-Sarron C, Vera L. *L'entretien en thérapie comportementale et cognitive.* 3ème éd. Paris: Dunod; 2011.

Möller HJ. « Clinical Evaluation of Negative Symptoms in Schizophrenia ». *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*. 2007; 22(6): 380-86.

Möller HJ, Czobor P. « Pharmacological Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenia ». *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2015; 265(7): 567-78.

Mondino M, Jardri R, Suaud-Chagny MF, Saoud M, Poulet E, Brunelin J. « Effects of Fronto-Temporal Transcranial Direct Current Stimulation on Auditory Verbal Hallucinations and Resting-State Functional Connectivity of the Left Temporo-Parietal Junction in Patients With Schizophrenia ». *Schizophrenia Bulletin*. 2016; 42(2): 318-26.

Moritz S, Veckenstedt R, Andreou C, Bohn F, Hottenrott B, Leighton L, Köther U, et al. « Sustained and "Sleeper" Effects of Group Metacognitive Training for Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial ». *JAMA Psychiatry*. 2014; 71(10): 1103-11.

Moritz S, Woodward TS. « The Contribution of Metamemory Deficits to Schizophrenia ». *Journal of Abnormal Psychology*. 2006a; 115(1): 15-25.

Moritz S, Woodward TS. « A Generalized Bias against Disconfirmatory Evidence in Schizophrenia ». *Psychiatry Research*. 2006b; 142(2-3): 157-65.

Moritz S, Woodward TS, Chen E. « Investigation of Metamemory Dysfunctions in First-Episode Schizophrenia ». *Schizophrenia Research*. 2006; 81(2-3): 247-52.

Moritz S, Woodward TS, Metacognition Study Group, Mccluskey I, Favrod J. *Entraînement des habiletés métacognitives pour les personnes atteintes de schizophrénie (EMC)*. VanHam Campus Press; 2007.

Mouaffak F, Morvan Y, Bannour S, Chayet M, Bourdel MC, Thepaut G, Kazes M, et al. « Validation de la version française de l'échelle abrégée d'appréciation psychiatrique étendue avec ancrage, BPRS-E(A) ». *Encéphale*. 2010; 36(4): 294-301.

NICE. 2014a. (page consultée le 27/07/2018). « full-guideline-pdf-490503565.pdf ». [en ligne]. https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/full-guideline-pdf-490503565.

NICE. 2014b. (page consultée le 14/07/2018). « Psychosis and schizophrenia in adults prevention and management ». [en ligne]. https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/psychosis-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-pdf-35109758952133.

NICE. 2015. (page consultée le 14/07/2018). « Psychosis and Schizophrenia in Adults | Guidance and Guidelines | NICE ». [en ligne]. https://www.nice.org.uk/guidance/qs80/chapter/quality-statement-2-cognitive-behavioural-therapy.

Oldridge ML, Hughes IC. « Psychological Well-Being in Families with a Member Suffering from Schizophrenia. An Investigation into Long-Standing Problems ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 1992; 161: 249-51.

Oorschot M, Lataster T, Thewissen V, Lardinois M, Wichers M, van Os J, Delespaul P, Myin-Germeys I. « Emotional Experience in Negative Symptoms of Schizophrenia-No Evidence for a Generalized Hedonic Deficit ». *Schizophrenia Bulletin*. 2013; 39(1): 217-25.

Oya K, Kishi T, Iwata N. « Efficacy and Tolerability of Minocycline Augmentation Therapy in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials ». *Human Psychopharmacology*. 2014; 29(5): 483-91.

Penn DL, Mueser KT, Tarrier N, Gloege A, Cather C, Serrano D, Otto MW. « Supportive Therapy for Schizophrenia: Possible Mechanisms and Implications for Adjunctive Psychosocial Treatments ». *Schizophrenia Bulletin*. 2004; 30(1): 101-12.

Perivoliotis D, Cather C. « Cognitive Behavioral Therapy of Negative Symptoms ». *Journal of Clinical Psychology*. 2009; 65(8): 815-30.

Peters E, Garety P. « Cognitive Functioning in Delusions: A Longitudinal Analysis ». *Behaviour Research and Therapy*. 2006; 44(4): 481-514.

Philip P, Demotes-Mainard J, Bourgeois M, Vincent JD. « Efficiency of Transcranial Electrostimulation on Anxiety and Insomnia Symptoms during a Washout Period in Depressed Patients. A Double-Blind Study ». *Biological Psychiatry*. 1991; 29(5): 451-56.

Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Orbach G, Morgan C. « Psychological Treatments in Schizophrenia: I. Meta-Analysis of Family Intervention and Cognitive Behaviour Therapy ». *Psychological Medicine*. 2002; 32(5): 763-82.

Pogue-Geile MF, Harrow M. « Negative symptoms in schizophrenia: their longitudinal course and prognostic importance ». *Schizophrenia Bulletin*. 1985; 11(3): 427-39.

Pos K, Franke N, Smit F, Wijnen BFM, Staring ABP, Van der Gaag M, Meijer C, de Haan L, Velthorst E, Schirmbeck F. « Cognitive Behavioral Therapy for Social Activation in Recent-Onset Psychosis: Randomized Controlled Trial ». *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2019; 87(2): 151-160.

Provencher HL, Mueser KT. « Positive and Negative Symptom Behaviors and Caregiver Burden in the Relatives of Persons with Schizophrenia ». *Schizophrenia Research*. 1997; 26(1): 71-80.

Quiles C, Bosc E, Verdoux H. « Altérations cognitives et plaintes mnésiques lors d'un traitement par électroconvulsivothérapie : revue de la littérature ». *Annales médico-psychologique*. 2013; 171(5): 285-294.

Raj L, Kulhara P, Avasthi A. « Social Burden of Positive and Negative Schizophrenia ». *International Journal of Social Psychiatry*. 1991; 37(4): 242-50.

Rector NA, Beck AT. « Cognitive Behavioral Therapy for Schizophrenia: An Empirical Review ». *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2001; 189(5): 278-87.

Rector NA. « Dysfunctional Attitudes and Symptom Expression in Schizophrenia: Differential Associations With Paranoid Delusions and Negative Symptoms ». *Journal of Cognitive Psychotherapy*. 2004; 18(2): 163-73.

Rector NA, Beck AT, Stolar N. « The Negative Symptoms of Schizophrenia: A Cognitive Perspective ». *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*. 2005; 50(5): 247-57.

Rector NA, Seeman MV, Segal ZV. « Cognitive Therapy for Schizophrenia: A Preliminary Randomized Controlled Trial ». *Schizophrenia Research*. 2003; 63(1-2): 1-11.

Richardson P, Jones K, Evans C, Stevens P, Rowe A. « Exploratory RCT of Art Therapy as an adjunctive treatment in schizophrenia ». *Journal of Mental Health*. 2009; 16(4): 483-91.

Rocca P, Giugiario M, Montemagni C, Rigazzi C, Rocca G, Bogetto F. « Quality of life and psychopathology during the course of schizophrenia ». *Comprehensive Psychiatry*. 2009; 50(6): 542-48.

Roy MA, Maziade M, Labbé A, Mérette C. « Male Gender Is Associated with Deficit Schizophrenia: A Meta-Analysis ». *Schizophrenia Research*. 2001; 47(2-3): 141-47.

Safran JD, Segal ZV. *Interpersonal Process in Cognitive Therapy*. New York: Basic Books; 1990.

Sarin F, Wallin L. « Cognitive Model and Cognitive Behavior Therapy for Schizophrenia: An Overview ». *Nordic Journal of Psychiatry*. 2014; 68(3): 145-53.

Sarin F, Wallin L, Widerlöv B. « Cognitive Behavior Therapy for Schizophrenia: A Meta-Analytical Review of Randomized Controlled Trials ». *Nordic Journal of Psychiatry*. 2011; 65(3): 162-74.

Schultz W. « Getting Formal with Dopamine and Reward ». *Neuron*. 2002; 36(2): 241-63.

Selten JP, Wiersma D, van den Bosch RJ. « Discrepancy between Subjective and Objective Ratings for Negative Symptoms ». *Journal of Psychiatric Research*. 2000; 34(1): 11-13.

Selten JP, Sijben NES, van den Bosch RJ, Omloo-Visser J, Warmerdam H. « The Subjective Experience of Negative Symptoms: A self-rating scale ». *Comprehensive Psychiatry*. 1993; 34(3): 192-97.

Sensky T, Turkington D, Kingdon D, Scott JL, Scott J, Siddle R, O'Carroll M, Barnes TR. « A Randomized Controlled Trial of Cognitive-Behavioral Therapy for Persistent Symptoms in Schizophrenia Resistant to Medication ». *Archives of General Psychiatry*. 2000; 57(2): 165-72.

Shi C, Yu X, Cheung EFC, Shum DHK, Chan RCK. « Revisiting the Therapeutic Effect of RTMS on Negative Symptoms in Schizophrenia: A Meta-Analysis ». *Psychiatry Research*. 2014; 215(3): 505-13.

Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. « Efficacy of Antidepressants in Treating the Negative Symptoms of Chronic Schizophrenia: Meta-Analysis ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 2010; 197(3): 174-79.

Slade PD. « Sensory Deprivation and Clinical Psychiatry ». *British Journal of Hospital Medicine*. 1984; 32(5): 256-60.

Small JG, Kellams JJ, Milstein V, Moore J. « A Placebo-Controlled Study of Lithium Combined with Neuroleptics in Chronic Schizophrenic Patients ». *The American Journal of Psychiatry*. 1975; 132(12): 1315-17.

So SH, Freeman D, Dunn G, Kapur S, Kuipers E, Bebbington P, Fowler D, Garety PA. « Jumping to Conclusions, a Lack of Belief Flexibility and Delusional Conviction in Psychosis: A Longitudinal Investigation of the Structure, Frequency, and Relatedness of Reasoning Biases ». *Journal of Abnormal Psychology*. 2012; 121(1): 129-39.

Stahl SM, Buckley PF. « Negative Symptoms of Schizophrenia: A Problem That Will Not Go Away ». *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2007; 115(1): 4-11.

Staring ABP, Ter Huurne MAB, van der Gaag M. « Cognitive Behavioral Therapy for Negative Symptoms (CBT-n) in Psychotic Disorders: A Pilot Study ». *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. 2013; 44(3): 300-306.

Staring ABP, van der Gaag M. « Cognitieve therapie voor demoralisatie bij schizofrenie ». *Gedragstherapie*. 2010; 43(3): 205.

Startup M, Jackson MC, Bendix S. « North Wales Randomized Controlled Trial of Cognitive Behaviour Therapy for Acute Schizophrenia Spectrum Disorders: Outcomes at 6 and 12 Months ». *Psychological Medicine*. 2004; 34(3): 413-22.

Stip E, Letourneau G. « Psychotic Symptoms as a Continuum between Normality and Pathology ». *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*. 2009; 54(3): 140-51.

Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. « Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Prefrontal Cortex Induces Dopamine Release in the Caudate Nucleus ». *The Journal of Neuroscience*. 2001; 21(15): 157.

Tabak NT, Horan WP, Green MF. « Mindfulness in Schizophrenia: Associations with Self-Reported Motivation, Emotion Regulation, Dysfunctional Attitudes, and Negative Symptoms ». *Schizophrenia Research*. 2015; 168(1-2): 537-42.

Terevnikov V, Joffe G, Stenberg JH. « Randomized Controlled Trials of Add-On Antidepressants in Schizophrenia ». *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015; 18(9).

Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. « The Efficacy of Lamotrigine in Clozapine-Resistant Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Schizophrenia Research*. 2009; 109(1-3): 10-14.

Trower P, Birchwood M, Meaden A, Byrne S, Nelson A, Ross K. « Cognitive Therapy for Command Hallucinations: Randomised Controlled Trial ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 2004; 184: 312-20.

Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. « Glutamatergic Drugs for Schizophrenia ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006.

Turkington D, Kingdon D, Weiden PJ. « Cognitive Behavior Therapy for Schizophrenia ». *The American Journal of Psychiatry*. 2006a; 163(3): 365-73.

Turkington D, Kingdon D, Rathod S, Hammond K, Pelton J, Mehta R. « Outcomes of an Effectiveness Trial of Cognitive-Behavioural Intervention by Mental Health Nurses in Schizophrenia ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 2006b; 189(1): 36-40.

Turkington D, Sensky T, Scott J, Barnes TRE, Nur U, Siddle R, Hammond K, Samarasekara N, Kingdon D. « A Randomized Controlled Trial of Cognitive-Behavior Therapy for Persistent Symptoms in Schizophrenia: A Five-Year Follow-Up ». *Schizophrenia Research*. 2008; 98(1-3): 1-7.

Ulrich G, Houtmans T, Gold C. « The Additional Therapeutic Effect of Group Music Therapy for Schizophrenic Patients: A Randomized Study ». *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2007; 116(5): 362-70.

Vaughn CE. *Patterns of interactions in families of schizophrenics. Die andere Seite der Schizophrenie : Patienten zu Hause.* 1ere ed. München-Wien-Baltimore: Urban & schwarzenberg verlag; 1977.

Veerman SRT, Schulte PFJ, Begemann MJH, Engelsbel F, de Haan L. « Clozapine Augmented with Glutamate Modulators in Refractory Schizophrenia: A Review and Metaanalysis ». *Pharmacopsychiatry*. 2014; 47(6): 185-94.

Veerman SRT, Schulte PFJ, Smith JD, de Haan L. « Memantine Augmentation in Clozapine-Refractory Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study ». *Psychological Medicine*. 2016; 46(9): 1909-21.

Velligan DI, Alphs LD. « Negative Symptoms in Schizophrenia: The Importance of Identification and Treatment ». *Psychiatric Times*. 2008; 25(3).

Velthorst E, Koeter M, van der Gaag M, Nieman DH, Fett AKJ, Smit F, Staring ABP, Meijer C, de Haan L. « Adapted Cognitive-Behavioural Therapy Required for Targeting Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis and Meta-Regression ». *Psychological Medicine*. 2015; 45(3): 453-65.

Verdoux H, van Os J. « Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis ». *Schizophrenia Research*. 2002; 54(1): 59-65.

Vidal C, Reese C, Fischer BA, Chiapelli J, Himelhoch S. « Meta-Analysis of Efficacy of Mirtazapine as an Adjunctive Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenia ». *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*. 2015; 9(2): 88-95.

Vidal S, Huguelet P. « Thérapie cognitive basée sur le concept de rétablissement pour la schizophrénie : un cas clinique ». *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive*. 2018; 29(2): 57-66.

Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. « Evidence of Clozapine's Effectiveness in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials ». *The American Journal of Psychiatry*. 1999; 156(7): 990-99.

Wegner DM, Schneider DJ, Carter SR, White TL. « Paradoxical Effects of Thought Suppression ». *Journal of Personality and Social Psychology*. 1987; 53(1): 5-13.

WHO. *Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé: CIF*. éd. 2001. Genève: Organisation Mondiale de la Santé; 2001.

Wittorf A, Weber R, Herrlich J, Wiedemann G, Wölwer W, Buchkremer G, Klingberg S. « Treatment Acceptance and Therapeutic Relationship in the Early Stage of Cognitive Behavioral Therapy on Negative Symptoms of Schizophrenia ». *Nervenheilkunde*. 2008; 27(11): 1007-1013.

Wunderlich U, Wiedemann G, Buchkremer G. « Sind Psychosoziale Interventionen Bei Schizophrenen Patienten Wirksam? Eine Metaanalyse ». *Verhaltenstherapie*. 1996; 6(1): 4-13.

Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. « A Meta-Analysis of Cognitive Remediation for Schizophrenia: Methodology and Effect Sizes ». *The American Journal of Psychiatry*. 2011; 168(5): 472-85.

Wykes T, Steel C, Everitt B, Tarrier N. « Cognitive Behavior Therapy for Schizophrenia: Effect Sizes, Clinical Models, and Methodological Rigor ». *Schizophrenia Bulletin*. 2008; 34(3): 523-37.

Résumé :

Introduction : Les symptômes négatifs de la schizophrénie entrainent un handicap important chez les sujets souffrant de cette pathologie, et il n'existe pas de traitement efficace à l'heure actuelle. L'objectif de cette revue de la littérature était de dresser un état des lieux des résultats actuels de la recherche scientifique sur l'efficacité des TCC sur les symptômes négatifs de la schizophrénie.

Méthodes : Les articles ont été recensés à partir des bases de données électroniques PubMed, PsycInfo, Scopus, et Cochrane grâce à une équation de recherche incluant le *Medical Subject Heading* (MeSH) : « *schizophrenia* » et les termes « *negative symptoms* », associés à l'un des termes suivants : « *cognitive behavioral therapy* » (MeSH et non-MeSH), « *CBT* », « *mindfulness* », « *acceptance and commitment therapy* », « *schema-focused therapy* ». Tous les types d'études cliniques publiés jusqu'en février 2019 en français ou en anglais, et étudiant spécifiquement l'efficacité des TCC sur les symptômes négatifs de la schizophrénie ont été sélectionnés (cas cliniques, essais contrôlés randomisés) ainsi que les méta-analyses.

Résultats : 10 articles ont été inclus, dont 5 études non contrôlées, 4 articles portant sur des études contrôlées randomisées, 1 méta-analyse. Les résultats de cette revue sont hétérogènes. Il apparait que les études non contrôlées suggèrent une efficacité des TCC sur la symptomatologie négative, tandis que les études contrôlées ne retrouvent pas d'efficacité supérieure par rapport au groupe témoin.

Conclusions : Le manque de données induit par le peu d'études de bonne qualité méthodologique ne permet pas à ce jour de conclure sur l'efficacité des TCC sur les symptômes négatifs chez les sujets souffrant de symptômes négatifs. De plus amples recherches semblent nécessaires, en particulier des études contrôlées randomisées de forte puissance portant spécifiquement sur les symptômes négatifs, et utilisant des outils d'évaluation plus modernes.