



**HAL**  
open science

# La remédiation cognitive à destination des patients souffrant d'un premier épisode psychotique : une revue de la littérature

Pierre-André Lopez

► **To cite this version:**

Pierre-André Lopez. La remédiation cognitive à destination des patients souffrant d'un premier épisode psychotique : une revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03143808

**HAL Id: dumas-03143808**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03143808>**

Submitted on 17 Feb 2021

**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 2020

Thèse n° 3239

Thèse pour l'obtention du

**DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 Novembre 2020

par **Pierre-André LOPEZ**

Né le 21 Juillet 1994 à Pau (64)

**La remédiation cognitive à destination des patients  
souffrant d'un premier épisode psychotique.  
Revue de la littérature**

Directeur de thèse

**Madame le Docteur Clélia QUILÈS**

Jury

**Madame le Professeur Hélène VERDOUX, Présidente**

**Madame le Professeur Marie TOURNIER, Juge**

**Monsieur le Professeur Cédric GALERA, Juge**

**Madame le Docteur Louise JAKUBIEC, Juge**

**Monsieur le Docteur Michel CERMOLACCE, Rapporteur**

# Remerciements

## A la Présidente du Jury :

Madame le **Professeur Hélène VERDOUX**

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury. Vous avez suscité chez moi, lors de mon stage de 6<sup>ème</sup> année de médecine au sein de votre unité, une véritable vocation. Je vous suis extrêmement reconnaissant pour la bienveillance, l'écoute et le soutien dont vous faites preuve à notre égard depuis ce début d'internat. J'ai eu la chance et l'honneur de bénéficier de votre enseignement, de vos connaissances et de vos compétences cliniques durant les cours de DESC ainsi que durant les cours du DU « Trouble bipolaire et schizophrénie ».

Veillez recevoir ici l'expression de mes sincères remerciements et le témoignage de mon profond respect.

**Au directeur de thèse :**

Madame le **Docteur Clélia QUILÈS**

Je vous remercie de la confiance et de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant la direction de cette thèse. Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance pour votre accompagnement, votre bienveillance ainsi que vos précieux conseils qui ont marqué la réalisation de ce travail.

**Aux membres du jury :**

Madame le **Professeur Marie TOURNIER**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Je suis extrêmement reconnaissant de la qualité des enseignements et de la disponibilité que vous apportez aux internes. Je vous prie de bien vouloir accepter le témoignage de mon profond respect.

Monsieur le **Docteur Cédric GALERA**

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. La pertinence et la finesse de vos cours durant mon stage en pédopsychiatrie m'ont marqué. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

Madame le **Docteur Louise JAKUBIEC** :

Je suis très touché que tu acceptes de participer à ce jury. Je ne peux qu'exprimer mon admiration devant tes qualités, que ce soit sur le plan clinique aussi bien qu'humain. J'espère devenir un jour un médecin de ton niveau et prendre soin de mes patients comme tu prends soins des tiens ! Trouve ici toute ma gratitude et mon profond respect.

**Au rapporteur :**

Monsieur le **Docteur Michel CERMOLACCE**

Vous nous faites l'honneur d'être le rapporteur de cette thèse. Vos travaux sur la remédiation cognitive sont pour nous une source d'inspiration, ainsi nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.



## **À ma famille :**

**À mes parents**, il m'est difficile de décrire en quelques mots toute la reconnaissance et tout l'amour que je vous porte. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis et donné. Je suis très fier d'être votre fils et vous êtes pour beaucoup à l'origine de la personne que je suis devenue.

**À mon beau-père**, qui lui aussi fait preuve d'un soutien sans faille et qui m'est extrêmement cher.

**À ma grand-mère et ma tante**, merci de votre force du quotidien et de votre éternel amour.

**À mes grands-parents paternels et au reste de ma famille** à qui je pense fort également.

## À mes amis :

À **Thibault**, notre amitié fait que nous n'avons parfois même plus besoin de communiquer pour se comprendre. Merci pour tous ces moments de complicité.

À **Pierre-Louis**, ton soutien, ta bienveillance auprès des tiens est sans égal. J'ai beaucoup de chance de te compter parmi mes amis les plus proches.

À **Amir**, quelle fierté d'avoir pu assister à ta thèse, quelle émotion ! Ta venue au pays-basque me ravit.

À **Florent T**, que de bons souvenirs ensemble, d'autres seront à venir j'en suis sûr.

À **Florent P**, pour sa générosité et nos bons moments passés (souvent !) chez toi.

À **Paul et Luc**, notre grande amitié tissée au fil des années de médecine m'est très précieuse.

Une pensée émue pour votre famille en cette année difficile que vous avez traversé.

À **Antoine**, à ton esprit vif et ton humour inégalable. A très vite pour de nouvelles aventures je l'espère.

À **Thomas**, ton intelligence et ta sensibilité sont pour moi essentielles.

À **Pierre**, une amitié née au lycée, qui perdurera, à travers de prochains voyages je l'espère.

À **Bertrand**, quelle belle rencontre... L'impression de se connaître depuis toujours ! Je pense fort aussi à **Mickael** et **Julie** ainsi qu'à toute ta famille. Je te souhaite de connaître Tahiti en 2021.

À **Hatim**, à ta culture, ta gentillesse, tes gestes footballistiques ! Je te souhaite un bel épanouissement dans la plus belle des spécialités : la psychiatrie.

À **Clément**, une amitié de longue date forgée sur les terres biarrotes et parisiennes ! J'espère que nous pourrons rapidement nous retrouver et partager encore d'agréables moments.

À **Manon et Lucie**, mes amies de promotion que j'aime retrouver.

À **Elsa, Laura et Paul** qui ont été de formidables co-internes.

À **Abder, Léo, Erwan** pour leur gentillesse et leur goût prononcé pour les festivités.

À **Etienne, Vincent, Robin, Hugo, Maxime, Guillaume** que je n'oublie pas.

À **Clémence**, avec qui j'ai partagé tant de beaux moments. Je suis convaincu que la jolie personne que tu es s'épanouira pleinement.

## **Aux médecins qui m'ont beaucoup apporté :**

**Au Docteur David MISDRAHI** pour m'avoir accompagné en ce début d'internat. Avoir travaillé et appris auprès de vous restera un grand plaisir. Revenu dans votre service, j'ai pu apprécier à deux reprises vos qualités humaines et médicales.

**Au Docteur Jean-Philippe FERRIERE** pour sa bonne humeur, sa gentillesse et sa générosité.

**Aux Docteurs Marie LESCARRET et Magali HERNANDEZ**, pour tout ce que vous m'avez apporté. Je suis heureux de pouvoir vous compter aujourd'hui parmi mes amies. **Au Docteur Pauline MADER**, pour sa douceur et son implication au sein de l'équipe de Lescure 2.

**Aux Docteurs Julie ROLLAND et Antoine BARLATIER** pour votre bienveillance et votre écoute lors de mes débuts à Cadillac.

**Aux Docteurs Andy PAUL et Joanna THEVENIN**, pour ces deux semestres passés à vos côtés à Bayonne durant lesquels j'ai beaucoup appris.

**Aux Docteurs Jean-Philippe RENERIC et Clarissa DUBOST** pour mon semestre en pédopsychiatrie. Une spécialité que j'ai pu particulièrement apprécier grâce à vous.

Merci à toutes **les équipes infirmières, paramédicales et secrétaires** que j'ai eu la chance de côtoyer au cours de ma formation. Merci pour votre aide, votre soutien.

Merci aux différents **enseignants et professeurs** rencontrés durant mon parcours pour leur compétence.

Merci **aux patients et à leur famille** de leur confiance, et de me permettre d'apprendre continuellement.

*« Si vous traitez un individu comme il est, il restera ce qu'il est. Mais si vous le traitez comme s'il était ce qu'il doit et peut devenir, alors il deviendra ce qu'il doit et peut être. »*

Johann Wolfgang von Goethe

## Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>Le premier épisode psychotique (PEP).....</b>	<b>14</b>
2.1	<b>Trouble du spectre de la schizophrénie, distinctions de 3 phases : pré-morbide, prodromique, premier épisode psychotique.....</b>	<b>14</b>
2.1.1	Phase pré-morbide .....	14
2.1.2	Phase prodromique .....	14
2.2	<b>Premier épisode psychotique .....</b>	<b>15</b>
2.2.1	Définition .....	15
2.2.2	Facteur sexe.....	15
2.2.3	Facteurs de risque .....	16
2.2.3.1	Facteurs génétiques.....	16
2.2.3.2	Facteurs périnataux .....	16
2.2.3.3	Facteurs neurobiologiques.....	17
2.2.3.4	Facteurs précipitants ou catalysants.....	17
2.2.3.4.1	Consommation de psychotropes .....	17
2.2.3.4.2	Facteurs environnementaux précipitants .....	18
2.3	<b>Évolution et facteurs pronostiques du premier épisode psychotique.....</b>	<b>18</b>
2.3.1	Évolution.....	18
2.3.2	Facteurs pronostiques .....	18
2.4	<b>Principes de prise en charge .....</b>	<b>19</b>
2.4.1	Bilan multidisciplinaire .....	20
2.4.2	Traitement antipsychotique .....	20
2.4.3	Prise en charge globale : de la remédiation à l'accompagnement psycho-social .....	21
2.5	<b>Les altérations cognitives lors d'un premier épisode psychotique .....</b>	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>Remédiation cognitive et premier épisode psychotique .....</b>	<b>24</b>
3.1	<b>Définition de la remédiation cognitive .....</b>	<b>24</b>
3.2	<b>Efficacité de la remédiation cognitive dans la schizophrénie .....</b>	<b>25</b>
3.2.1	Efficacité sur la neurocognition, la cognition sociale et le fonctionnement psycho-social .....	25
3.2.2	Efficacité sur les symptômes du trouble du spectre de la schizophrénie.....	25
3.2.3	Indication de remédiation cognitive.....	25
3.2.4	Facteurs prédictifs d'une réponse positive à la remédiation cognitive.....	26
3.3	<b>Conclusion .....</b>	<b>26</b>
<b>4</b>	<b>Travail personnel : revue de la littérature. Description et exploration des programmes de remédiation cognitive à destination des patients souffrant de PEP.....</b>	<b>27</b>
4.1	<b>Contexte .....</b>	<b>27</b>
4.2	<b>Objectifs .....</b>	<b>27</b>
4.3	<b>Méthode.....</b>	<b>27</b>
4.4	<b>Résultats.....</b>	<b>28</b>
4.4.1	Flow Chart .....	29
4.4.2	Types d'études.....	29
4.4.3	Tableaux descriptifs des programmes retrouvés dans la revue de la littérature .....	31
4.4.4	Tableau descriptif des essais contrôlés randomisés et non randomisés.....	33
4.4.5	Tableau descriptif des études pilotes.....	34
4.4.6	Tableau descriptif des études de faisabilité .....	35
4.4.7	Tableau descriptif des protocoles d'études.....	36

4.4.7.1	Localisation des recherches .....	38
<b>4.5</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>39</b>
4.5.1	Principaux résultats .....	39
4.5.1.1	Études contrôlées randomisés et non randomisés .....	39
4.5.1.2	Études pilotes.....	41
4.5.1.3	Études de faisabilité .....	42
4.5.1.4	Protocoles d'études .....	43
4.5.1.5	Articles de synthèse .....	44
4.5.1.6	Revue de la littérature .....	44
4.5.1.7	Échelles d'évaluation .....	44
4.5.1.8	Programmes de remédiation cognitive.....	45
4.5.2	Interprétation des résultats.....	46
4.5.3	Limites de cette revue de littérature.....	46
4.5.3.1	Biais .....	46
4.5.3.2	Hétérogénéité des programmes et des échelles .....	47
4.5.3.3	Faible nombre d'études, faible puissance.....	47
4.5.3.4	Types d'études .....	47
4.5.3.5	Nosographie du PEP .....	47
<b>4.6</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>48</b>
<b>5</b>	<b><i>Tableau des figures</i> .....</b>	<b>49</b>
<b>6</b>	<b><i>Bibliographie</i>.....</b>	<b>50</b>

# **Remédiation cognitive**

## **à destination des patients souffrant d'un premier épisode psychotique.**

### **Revue de la littérature**

#### **1 Introduction**

Selon la définition donnée au 2<sup>nd</sup> *Schizophrenia International Research Society Conference* à Florence en 2010, la remédiation cognitive est une « intervention thérapeutique non médicamenteuse destinée à améliorer les processus cognitifs (attention, mémoire, fonctions exécutives, cognition sociale et métacognition), de telle manière que les bénéfices se traduisent concrètement dans la vie du patient et se maintiennent dans la durée ». En d'autres termes, l'objectif à atteindre n'est pas l'amélioration des performances cognitives en soi mais la réussite de projets concrets dans le domaine social (loisirs, logement...) ou professionnel (travail protégé ou dans un milieu ordinaire) à laquelle cette amélioration peut contribuer. Il s'agit ainsi de limiter l'impact des altérations cognitives en permettant au sujet de « développer des stratégies de traitement de l'information qui pourront être utilisées dans la vie quotidienne » (1) afin d'améliorer le fonctionnement du sujet.

Initialement, les premières études concernant les méthodes de remédiation cognitive se sont développées auprès de patients victimes d'AVC ou de traumatisme cérébral (2). Actuellement, les programmes de remédiation cognitive sont utilisés pour toutes pathologies compliquées d'altérations cognitives.

Il est maintenant clairement admis et prouvé à travers de nombreuses publications que les altérations cognitives apparaissent comme une caractéristique fondamentale du trouble du spectre de la schizophrénie. Environ 85% des sujets souffrant de schizophrénie présentent des altérations cognitives (3). Les thérapeutiques pharmacologiques restent faiblement efficaces pour traiter ces altérations. En revanche, l'efficacité de la remédiation cognitive chez les patients souffrant de schizophrénie a pu être mise en évidence. Une méta-analyse regroupant 40 études portant sur 2104 patients, retrouve une taille d'effet modérée dans l'amélioration des résultats aux tests neuropsychologiques après réalisation d'un programme de remédiation cognitive, alors qu'aucune amélioration significative n'est retrouvée avec le traitement pharmacologique seul sur ces dimensions-là (4).

L'essentiel des données disponibles concernant les altérations cognitives et la remédiation cognitive se rapportent à des personnes souffrant de schizophrénie depuis plusieurs années. Les données portant sur l'intérêt de la remédiation cognitive lors du premier épisode psychotique

sont encore un peu moins nombreuses. Pourtant, cette phase de la maladie semble être une période critique et déterminante en termes de prise en charge pour le patient d'autant plus que les altérations cognitives y sont déjà présentes (5). Réduire l'impact fonctionnel des altérations cognitives, dès les premiers stades de la pathologie permet de favoriser le rétablissement des patients et améliorer leur pronostic. On parle d'intervention précoce ou encore d'« early intervention program » dans la littérature anglophone.

Après avoir rappelé les différentes phases d'évolution de la pathologie schizophrénique en mentionnant les altérations cognitives présentes à ces différents stades, une revue de la littérature portant sur la description et l'évaluation de l'efficacité des programmes de remédiation cognitive pour les patients souffrant d'un premier épisode psychotique sera proposée.

## 2 Le premier épisode psychotique (PEP)

La période qui précède l'émergence des troubles psychotiques suscite actuellement intérêts et questionnements dans les champs de la recherche clinique et du soin en psychiatrie. Elle constitue un tournant crucial qui se décompose en plusieurs phases.

### 2.1 Trouble du spectre de la schizophrénie, distinctions de 3 phases : pré-morbide, prodromique, premier épisode psychotique

Les multiples observations sur la phase précoce de la schizophrénie ont permis de distinguer une trajectoire symptomatique précédant l'entrée dans la maladie. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une maladie à début progressif bien que pouvant se déclarer de façon aiguë par un PEP.

#### 2.1.1 Phase pré-morbide

La phase pré-morbide correspond à la phase allant de la naissance à la phase d'apparition de symptômes prodromiques (6). Elle a surtout été explorée grâce à des études rétrospectives. Au cours de cette phase, des traits de personnalité schizoïdes ou schizotypiques ont été observés (7), ainsi que des anomalies ou retard du développement psychomoteur (8), des troubles du comportement (9) ou des interactions sociales perturbées (10).

#### 2.1.2 Phase prodromique

Cette phase fait suite à la phase pré-morbide et peut être définie comme l'entrée dans la maladie, généralement chez l'adulte jeune de 15 à 25 ans. Le concept de prodromes psychotiques comprend l'apparition de symptômes sub-psychotiques : symptômes positifs atténués, symptômes négatifs, symptômes anxieux et symptômes thymiques. D'autres symptômes prodromiques de PEP, beaucoup moins spécifiques, ont été recensés au cours de différents travaux. Ils sont rapportés par Yung et al (11) dans une célèbre revue de la littérature : baisse de l'expressivité émotionnelle, difficultés à assumer son rôle (comme celui d'étudiant), refus de socialisation, laisser-aller dans l'hygiène, perturbation du sommeil, présence d'idées bizarres (pensées magiques), méfiance, comportements étranges, propos vagues, humeur dépressive, manque d'énergie, manque d'organisation dans les activités habituelles. Cette phase prodromique dure généralement quelques semaines à plusieurs années, volontiers insidieuse, et n'entraîne que peu de consultation vers des professionnels de santé (12). Loebel et al rapportent une durée moyenne de cette phase d'environ 22,5 mois (13).



L'individu en phase prodromique peut voir sa symptomatologie régresser, se stabiliser ou évoluer vers une entrée dans la psychose : c'est ce dernier phénomène qu'on appelle transition psychotique. Devant la difficulté à identifier les sujets en phase prodromique du fait de l'aspécificité des symptômes évoqués ci-dessus, la notion d'« état mental à risque » a été développée. Elle désigne les sujets présentant une augmentation du risque de développer un trouble psychotique chronique. L'équipe de McGorry a défini une stratégie de « *closing-in* » (cernement) afin de tenter de caractériser ces sujets à risque de décompensation psychotique. Cette stratégie fait appel à des éléments cliniques mais également à certaines caractéristiques telles que les antécédents familiaux de trouble psychotique, les antécédents personnels d'épisodes psychotiques brefs résolutifs ou encore une détérioration du fonctionnement social du sujet. Ces mêmes auteurs ont été amenés à développer un entretien approprié : *la Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS)* (14) qui sera traduit et validé en français (15).

## 2.2 Premier épisode psychotique

### 2.2.1 Définition

Un premier épisode psychotique décrit la période où pour la première fois, la personne présente de symptômes psychotiques. Ces derniers émergent généralement durant l'adolescence ou au début de l'âge adulte (16) (17).

Les principaux symptômes sont les suivants :

- Un syndrome positif avec idées délirantes et hallucinations sensorielles et intrapsychiques
- Un syndrome de désorganisation cognitif émotionnel et comportemental
- Un syndrome négatif cognitif émotionnel et comportemental

On considère aujourd'hui, selon le DSM V, que le premier épisode psychotique est caractérisé lorsque les symptômes psychotiques sont exprimés à un niveau de fréquence ou d'intensité significative pendant une durée supérieure à 7 jours.

### 2.2.2 Facteur sexe

Plusieurs études démontrent que les hommes sont plus à risque de développer un PEP que les femmes (18–20). La population masculine aurait un plus mauvais pronostic avec notamment une plus longue durée de psychose non traitée ainsi qu'un début plus précoce (différences en termes d'âge d'1,49 an). Ils présenteraient de manière globale, des symptômes plus graves que les femmes (21).

### 2.2.3 Facteurs de risque

Actuellement, la théorie expliquant l'apparition d'un premier épisode psychotique chez un individu donné résulterait d'une combinaison de facteurs de risque d'origine multiples : génétiques, neurobiologiques, sociaux, cognitifs etc. La compréhension des facteurs expliquant l'évolution du trouble schizophrénique est une manière de mieux appréhender les stratégies de prévention.

#### 2.2.3.1 Facteurs génétiques

Les enfants de parents ayant un problème de santé mentale grave (trouble du spectre de la schizophrénie, trouble bipolaire, épisode dépressif caractérisé) ont un risque de 32% de développer à leur tour un problème de santé mentale grave tel la schizophrénie une fois adulte (>20 ans) (22). La présence de schizophrénie chez les apparentés au premier degré reste le facteur le plus souvent étudié et identifié à ce jour (23). Plusieurs auteurs suggèrent que des antécédents familiaux de trouble du spectre de la schizophrénie sont associés à l'apparition plus précoce de cette pathologie (24). La transmission directe du risque de développement d'un trouble du spectre de la schizophrénie au sein d'une même famille reflète la forte composante génétique de la maladie qui a été décrite dans les études chez des jumeaux ainsi que dans de nombreuses études de génétique moléculaire (25). Le risque d'apparition d'un trouble du spectre de la schizophrénie est significativement augmenté chez les enfants de parents atteints de trouble bipolaire mais pas chez les enfants de parents atteints de dépression unipolaire (22).

#### 2.2.3.2 Facteurs périnataux

Six facteurs liés aux complications obstétriques sont associés au risque de schizophrénie (césarienne en urgence, malformations congénitales, incompatibilité Rhésus, asphyxie à la naissance, saignements pendant la grossesse et poids de naissance inférieur à 2500 g). Le risque attributif pour chacune de ces complications est très faible (26). En revanche, pour l'ensemble des complications obstétricales (estimées entre 25 et 30 % des grossesses), il pourrait être assez important (jusqu'à 23 % des cas de schizophrénie) (26). Certains agents infectieux, de par leur neurotropisme, pourraient entraîner un défaut du développement cérébral durant la grossesse lors d'une contamination précoce, et seraient ainsi facteurs de risque de PEP (27). Les principaux agents mis en causes sont des virus comme l'herpès, la grippe (surtout au premier trimestre), la poliomyélite mais aussi des parasites comme *Toxoplasma gondii*, agent infectieux responsable de la toxoplasmose. En effet, l'exposition prénatale à diverses infections ainsi que des réactions inflammatoires peut

être associée au risque de développer une schizophrénie à l'âge adulte sans qu'il soit toutefois possible de cibler s'il existe une période sensible pendant le développement intra utérin qui aurait des effets sur le développement neurologique. Un grand nombre de facteurs de risque pré et périnataux ont été identifiés et incluent la présence de diabète chez la mère, la pré-éclampsie, la malnutrition prénatale, les bébés de faible poids à la naissance, l'exposition prénatale au stress (24). La réponse au stress pendant la grossesse participe aux altérations du neuro-développement de l'enfant. Les enfants de mères qui ont subi un stress important (catastrophes, décès, pathologies graves...) pendant la grossesse présentent un risque plus élevé de PEP (28). Il apparaît donc comme fondamental d'accorder la priorité à la protection des femmes enceintes en prévenant les infections maternelles pendant la grossesse ou même avant la conception en leur assurant un mode de vie sain et stable (28).

### 2.2.3.3 Facteurs neurobiologiques

Chez les individus à risque, des travaux récents indiquent un excès de dopamine pré-synaptique dans le striatum ventral. D'autres neurotransmetteurs, tels l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et le glutamate seraient également impliqués dans l'apparition du PEP (28). Des études de neuropathologies suggèrent des anomalies précoces du développement, comme une mauvaise distribution des neurones interstitiels dans les régions de la substance blanche exprimant ainsi une défaillance des processus physiologiques de migration neuronale chez les patients amenés à souffrir de PEP. Certains marqueurs morphologiques seraient également associés à un PEP comme des bases plus larges du crâne, des hauteurs faciales inférieures plus courtes (probablement résultante d'anomalies génétiques ou gestationnelles survenues au cours du développement cranio-facial et cérébral) (28).

### 2.2.3.4 Facteurs précipitants ou catalysants

Ce sont des facteurs qui multiplient l'impact des facteurs prédisposant évoqués plus haut.

#### 2.2.3.4.1 *Consommation de psychotropes*

De manière globale, l'abus de substance est un prédicteur de l'émergence de PEP, l'exemple le plus étudié reste ce jour le cannabis. Les substances psychotropes agissent telles de véritables catalyseurs : l'âge d'apparition du PEP chez les consommateurs de substances étant significativement plus jeune que chez les individus ne consommant pas (29). Une corrélation significative entre l'usage de cannabis et l'âge précoce de début de psychose a été

mise en évidence (30). Par ailleurs, le risque de transition psychotique est plus élevé chez les sujets ayant commencé à consommer du cannabis avant l'âge de 15 ans et en consommant fréquemment (30). Le risque de transition psychotique lié à la consommation de cannabis est 2,5 fois supérieur chez les sujets ayant une vulnérabilité génétique de PEP par rapport à une population n'ayant pas d'antécédents familiaux (26). Cette comorbidité, fortement présente, entre usage/addiction de substance, et apparition de PEP, questionne plusieurs auteurs sur l'existence d'un continuum génétique prédisposant commun à ces deux entités (26).

#### 2.2.3.4.2 *Facteurs environnementaux précipitants*

Un logement en milieu urbain, le faible statut économique ou le statut de minorité ethnique sont également des risques pour le développement d'un PEP. On peut également citer la faible cohésion sociale, la fragmentation sociale, le chômage et de manière plus globale la précarité (20). Les relations avec les pairs, les événements de vie douloureux, le stress au travail, favoriseraient l'expression de symptômes cliniques chez les individus à haut-risque de transition vers la psychose (6). Il est intéressant de constater par ailleurs, que les personnes à haut-risque de PEP sont d'autant plus à risque qu'elles présentent une vulnérabilité accrue au stress (31).

### 2.3 Évolution et facteurs pronostiques du premier épisode psychotique

#### 2.3.1 *Évolution*

Le premier épisode psychotique ne définit aujourd'hui pas un cadre nosologique à part entière, et c'est ce qui en fait toute sa complexité. Dans un certain nombre de cas, la pathologie peut régresser, en particulier lorsque l'épisode initial a été favorisé par la consommation de substances psychoactives (cannabis surtout). L'évolution est également possible vers une forme chronique. Près de 60% des patients rempliront à terme les critères d'un trouble schizophrénique, et 14% les critères d'un trouble du spectre de la schizophrénie (incluant le trouble schizo-affectif). Le ¼ restant se partage entre les troubles de l'humeur avec symptômes psychotiques (dépression ou trouble bipolaire) et les autres troubles psychotiques chroniques (32). Un des défis pour les cliniciens prenant en charge des patients souffrant de PEP serait donc de pouvoir prédire la trajectoire de la maladie afin d'améliorer la prise en charge globale.

#### 2.3.2 *Facteurs pronostiques*

Selon les *Australians clinical guidelines for Early psychosis* parue en 2016 (33), les facteurs prédictifs à court terme (2-5ans) de rémission d'un PEP sont les suivants :

- L'intervention précoce/un temps court de durée de psychose non traitée (DPNT)
- Sexe féminin
- L'âge tardif de début
- Un bon fonctionnement pré morbide
- La faible sévérité de la psychopathologie en particulier les symptômes négatifs
- Un sentiment d'espoir subjectif
- L'absence de trouble de l'usage de substance
- Une bonne adhérence et observance au traitement
- Des contacts sociaux et familiaux importants

Certains auteurs estiment que le fonctionnement cognitif au début du trouble psychotique pourrait prédire l'évolution de la maladie (34). La rémission et les rechutes au cours des 2 premières années de la maladie pourraient être prédites par les performances aux tests de fluidité verbale, de mémoire et de cognition sociale, alors que les capacités fonctionnelles seraient liées à la mémoire verbale (35).

Un temps court de durée de psychose non traitée (DPNT) est un facteur pronostique essentiel. La Durée de psychose non traitée (DPNT) correspond au temps écoulé entre l'entrée dans la phase psychotique et l'initiation d'un traitement. Elle fait l'objet d'un véritable enjeu quant au pronostic de la maladie. En effet, le retard à la mise en place d'un traitement adapté peut avoir des conséquences majeures sur le devenir du sujet. De nombreuses méta-analyses montrent une relation entre DPNT et mauvais pronostic (36)(37)(38). Chez les sujets ayant présenté une longue DPNT, sont retrouvés davantage de résistance aux traitements antipsychotiques (39), un plus grand nombre de rechutes (40), un risque plus élevé de symptômes dépressifs et d'abus de substance (41), davantage de troubles du comportement et de perturbations sociales graves (42). A ce jour, le mécanisme expliquant l'influence de la DPNT sur le pronostic de la maladie reste peu clair. Une intervention précoce est primordiale (43).

#### 2.4 Principes de prise en charge

La prise en charge du PEP apparaît aujourd'hui comme une urgence relative avec pour objectif la diminution du temps de psychose non traitée. Nous rappellerons ici brièvement certains principes généraux de prise en charge.

#### 2.4.1 Bilan multidisciplinaire

Diverses recommandations telles celles faites par le National Institute of Clinical Excellence (NICE) ou les recommandations australiennes (33) invitent à conduire un bilan multidisciplinaire pour toute personne souffrant de PEP à visée étiologique mais aussi pré-thérapeutique (33). Ce bilan doit comprendre :

- Une évaluation psychiatrique : chronologie de l'apparition des symptômes, description précise des symptômes et des comorbidités, consommations de substances, antécédents de traitements pharmacologiques.
- Une évaluation du développement cognitif, psychomoteur.
- Une évaluation somatique visant à rechercher des pathologies pourvoyeuses de tableaux d'allure psychotique. Cette évaluation pourra être complétée par un bilan biologique et une imagerie cérébrale, à étendre en fonction du tableau (génétique, inflammatoire, métabolique).
- Une évaluation neuropsychologique, psychosociale, de la trajectoire académique et professionnelle.

La HAS (44) préconise d'ajouter au bilan évoqué ci-dessus le bilan pré-thérapeutique préconisé avant l'instauration de tout traitement antipsychotique.

#### 2.4.2 Traitement antipsychotique

Les patients souffrant de PEP bénéficient de l'introduction d'un traitement antipsychotique. Un grand nombre de recommandations internationales s'accordent sur les principes généraux que doit suivre ce traitement (33)(45). Il doit être instauré rapidement, les posologies devant tendre vers la dose minimale efficace en débutant à posologie faible. L'objectif visé est d'atteindre une dose environ moitié moindre par rapport à un trouble chronique. La monothérapie antipsychotique doit être privilégiée en première intention, le choix de la molécule et de la galénique doivent tenir compte du bilan clinique et biologique initial ainsi que du profil de tolérance. Les antipsychotiques atypiques sont préférentiellement choisis, en accord avec le patient, du fait de leur efficacité mais surtout de leur meilleure tolérance clinique par rapport aux antipsychotiques de première génération. Par ailleurs, les effets indésirables du traitement doivent être prévenus et recherchés (syndrome métabolique, effets neurologiques, etc). La prescription d'antipsychotiques à action prolongée (APAP) peut s'envisager lorsque le traitement est stabilisé à une dose efficace et bien tolérée, mais il existe à ce jour que trop peu d'essais contrôlés randomisés pour intégrer les APAP comme une indication spécifique chez les sujets souffrant d'un PEP (46). La plupart des guidelines

s'accordent pour une durée de traitement minimale de 1 à 2 ans après le PEP, d'autres suggèrent de poursuivre 5 ans au moins le monitoring (47).

#### 2.4.3 *Prise en charge globale : de la remédiation à l'accompagnement psycho-social*

Une prise en charge globale est actuellement recommandée :

- L'éducation thérapeutique (ETP) est recommandée, définie comme l'aide apportée au patient pour comprendre la maladie et les traitements, mais aussi collaborer aux soins et prendre en charge son état de santé. En plus des informations concernant la maladie et les médicaments, elle doit aussi introduire des règles hygiéno-diététiques concernant les consommations de substances psychoactives, le sommeil, l'alimentation, l'activité physique. Elle doit être adaptée au stade clinique ainsi qu'à la personne. En France, l'ETP à destination des sujets souffrant d'un PEP commence à se développer, on peut notamment citer les travaux des équipes de Caen ou du C'JAAd à Paris qui adaptent des programmes francophones comme « le traitement et intervention précoce dans les troubles psychotiques » (TIPP) de P. Conus (48).
- L'éducation thérapeutique pour les proches aidants permet de donner une information sur la maladie et sa prise en charge à l'entourage du patient. Ces programmes proposent des techniques de gestion du stress, de communication et un entraînement à la résolution de problèmes. Il est néanmoins nécessaire d'adapter ces programmes au stade de la maladie (exemple du programme AVEC de T.Lecomte (49), en se rappelant que le PEP n'est pas synonyme de schizophrénie).
- La thérapie cognitive et comportementale a montré son intérêt dans la prise en charge des phases précoces de troubles psychotiques (49). Elle cible les idées délirantes et/ou hallucinations, les symptômes négatifs, la gestion du stress ou tout autre facteur de rechute, les habilités sociales, les symptômes thymiques, les modes d'ajustement (*coping style*). Cette technique reste ce jour peu développée en France et s'intègre souvent dans certains programmes d'éducation thérapeutique.
- Le *case management* a pour objectif de faciliter le retour du jeune patient dans son parcours d'étude ou de formation, dans son milieu amical ou familial, tout en optimisant son maintien dans les soins et entre les différents intervenants (48). Actuellement peu développé en France, certaines équipes mobiles proposent néanmoins un accompagnement jouant en partie ce rôle dans le but d'éviter les ré-hospitalisations.
- La remédiation cognitive cible les altérations cognitives présentes. Elle propose des modules, en groupe et en individuel, afin d'améliorer les altérations neurocognitives, de

la cognition sociale ou encore les processus métacognitifs dans le but de réduire le handicap psychique du sujet et d'améliorer son fonctionnement au quotidien.

## 2.5 Les altérations cognitives lors d'un premier épisode psychotique

Il est légitime de se demander si les altérations cognitives observées lors du PEP sont similaires, qualitativement et quantitativement, à celles qui existent lorsque la pathologie est installée depuis plusieurs années. De nombreuses études ont évalué les performances cognitives de sujets au début de leur trouble, au moment même, ou peu de temps après la survenue du PEP. Une méta-analyse a inclus 47 études, et a comparé 2204 patients ayant souffert de PEP (moyenne d'âge 25 ans) à 2775 sujets sains appariés (50). Elle confirme d'abord la présence d'altérations cognitives d'intensité moyenne à sévère, dès le PEP, et montre aussi que toutes les fonctions cognitives explorées sont précocement altérées : mémoire et apprentissage, vitesse de traitement de l'information, langage, habiletés visuo-spatiale, fonctions exécutive, cognition sociale, attention et vigilance et habiletés motrices. Une étude a comparé, à l'aide de la batterie de tests MATRICS MCB, les altérations cognitives de patients souffrant de trouble du spectre de la schizophrénie depuis plusieurs années et de patients souffrant de PEP (5). Ces altérations se sont révélées identiques entre les deux groupes à l'exception des domaines de mémoire de travail et de cognition sociale qui semblent préservés chez les patients atteints de PEP. Plusieurs études ont mis en évidence l'existence d'altérations cognitives précédents l'émergence du PEP, chez les sujets à haut risque de transition psychotique (51). Les patients en phase prodromique obtiennent des résultats situés entre ceux des sujets sains et ceux ayant souffert de PEP (52). Parmi les patients en phase prodromique, ceux qui ont développé un trouble psychotique ont vu leurs performances se dégrader par rapport à ceux qui ne développaient pas de trouble psychotique (52).

La méta-analyse menée par Bora (53) s'est intéressée à l'association éventuelle entre DPNT et altérations neurocognitives chez les patients ayant présenté un PEP, et a inclus 27 études. Elle ne retrouvait pas d'association significative entre DPNT et sévérité des altérations cognitives. Ces résultats réfutent l'hypothèse « neurotoxique » selon laquelle la DPNT altérerait les capacités cognitives des individus atteints et serait responsable même de modifications des structures cérébrales (54). Une autre méta-analyse ne retrouvait pas d'association significative entre DPNT et altérations neurocognitives (55). En revanche, il semblerait que ces altérations cognitives soient à l'origine d'un délai plus long de recours aux soins et donc par extension d'une plus grande DPNT (55). Aucune corrélation significative n'a



été retrouvée entre DPNT et altération de la cognition sociale chez 122 patients ayant présenté un diagnostic de PEP (56).

### 3 Remédiation cognitive et premier épisode psychotique

#### 3.1 Définition de la remédiation cognitive

La remédiation cognitive est depuis plusieurs années maintenant un outil incontournable dans la prise en charge de sujets souffrant de trouble du spectre de la schizophrénie. Elle fait partie des outils utilisés en réhabilitation psychosociale, visant à accompagner les personnes souffrant de trouble du spectre de la schizophrénie vers le rétablissement. La remédiation cognitive est une « intervention thérapeutique non médicamenteuse destinée à améliorer les processus cognitifs (attention, mémoire, fonctions exécutives, cognition sociale et métacognition), de telle manière que les bénéfices se traduisent concrètement dans la vie du patient et se maintiennent dans la durée » (57). La remédiation cognitive a pour objectifs de réduire l'impact des altérations cognitives et de permettre au sujet de développer des stratégies applicables en situation de la vie quotidienne dans l'optique d'améliorer son fonctionnement. L'objectif de la remédiation cognitive « n'est pas l'amélioration des performances cognitives, mais la réussite des projets concrets dans le domaine social (loisir, logement, etc) ou professionnel (travail protégé ou dans le milieu ordinaire) à laquelle cette amélioration peut contribuer » (57) .

Deux approches distinctes sont utilisées dans la RC : l'approche compensatoire (« *drill and strategy* » ou « *strategy-based approach* ») et l'approche restauratrice (« *drill and practice* »). L'approche compensatoire consiste « en la mobilisation de mécanismes cognitifs intacts ou d'aides environnementales externes pour suppléer aux fonctions altérées » (58). L'approche restauratrice quant à elle consiste « à améliorer les performances des fonctions altérées à travers des exercices répétés dont la difficulté sera augmentée graduellement » (58).

La remédiation cognitive permet de traiter les altérations cognitives non accessibles aux traitements pharmacologiques et psychothérapeutique mais ne doit en aucun cas se substituer à ces derniers, c'est un traitement complémentaire (59). Un bilan intégratif et multidisciplinaire est nécessaire avant d'initier la remédiation cognitive. Il repose sur la passation de tests neuropsychologiques et de fonctionnement standardisés ainsi que sur des évaluations subjectives afin de définir les compétences altérées et préservées pour chaque patient, et leur retentissement dans la vie quotidienne. Une restitution claire et positive des résultats du bilan est proposée au patient afin de repérer ses capacités et ses difficultés, et de mettre en évidence le retentissement des altérations cognitives observées sur le fonctionnement au quotidien. Cette étape est essentielle pour décider avec le patient de l'objectif du programme de remédiation cognitive, qui doit impérativement être centré sur l'amélioration du quotidien du patient.

### 3.2 Efficacité de la remédiation cognitive dans la schizophrénie

#### 3.2.1 *Efficacité sur la neurocognition, la cognition sociale et le fonctionnement psycho-social*

Plusieurs essais cliniques randomisés et méta-analyses ont étudié l'efficacité de la remédiation cognitive sur les altérations cognitives, la cognition sociale et le fonctionnement psycho-social chez les sujets souffrant de schizophrénie. Plusieurs méta-analyses retrouvent une amélioration avec une taille d'effet modérée des performances cognitives après avoir réalisé un programme de remédiation cognitive (4,60). Ces méta-analyses démontrent également une amélioration du fonctionnement psychosocial chez les patients ayant suivi un programme de remédiation cognitive (60,61), d'autant plus si elle est associée à un autre outil de réhabilitation psycho-sociale (60). La méta-analyse de Kurtz portant sur l'efficacité de la remédiation de la cognition sociale rapporte une efficacité dans l'amélioration de la reconnaissance des émotions mais aussi de la théorie de l'esprit (61). Aucune amélioration significative n'est par contre retenue sur les difficultés en perception sociale ni sur le défaut en style attributionnel. La question du maintien dans le temps de ces effets se pose. Les résultats à ce sujet sont hétérogènes. Certains auteurs ont observé une efficacité encore présente à 6 mois pour les fonctions exécutives et mnésiques (62). Cependant, dans la méta-analyse de McGurk, seulement 6 études incluses ont évalué le maintien de l'amélioration cognitive sur le long terme, et parmi ces études, une amélioration des performances cognitives à 8 mois était retrouvée avec une taille d'effet modérée (4,60,63).

#### 3.2.2 *Efficacité sur les symptômes du trouble du spectre de la schizophrénie*

Comme cela pouvait être attendu, aucun résultat significatif concernant les symptômes positifs et négatifs n'a été obtenu par l'ensemble des auteurs évoqués ci-dessus (4,60,62). En revanche, une efficacité de la remédiation cognitive avec une taille d'effet faible (61) sur les symptômes dépressifs et anxieux est observée. Wykes et ses collaborateurs soulignent que ces effets ne sont pas observés sur le long terme (4).

#### 3.2.3 *Indication de remédiation cognitive*

La remédiation cognitive s'adresse à des patients stabilisés avec des traitements pharmacologiques à dose minimale efficace, chez qui les meilleurs résultats ont été mis en évidence (4). De plus, les traitements psychotropes sont responsables d'altérations cognitives iatrogènes limitant potentiellement l'efficacité de la remédiation cognitive.

### 3.2.4 *Facteurs prédictifs d'une réponse positive à la remédiation cognitive*

Un âge jeune pourrait être un facteur prédictif de bonne réponse à la remédiation cognitive (64,65). Selon Raffard, c'est l'évaluation du potentiel d'apprentissage (PA), plus que l'âge au moment de la thérapie, qui permettrait de déterminer quel patient peut ou non répondre et bénéficier au mieux de la remédiation cognitive. Le PA se définit comme « la capacité pour un sujet d'acquérir de nouvelles habiletés et de bénéficier de nouvelles instructions visant à réaliser une tâche donnée » (58). En ce sens, Medelia et Choi soulignent eux-aussi l'importance du niveau de compétence antérieur comme prédicteur des résultats d'apprentissage (62). Outre les facteurs cognitifs, des facteurs d'ordre motivationnel et des propriétés du programme d'entraînement pourraient également influencer l'efficacité de la remédiation cognitive (66) (67).

### 3.3 Conclusion

Des altérations cognitives sont donc présentes chez les patients ayant souffert d'un premier épisode psychotique, et ce de manière aussi prononcée que chez les patients souffrant de troubles psychotiques plus anciens. La remédiation cognitive est donc tout à fait indiquée dans cette population, comme le montre une étude ayant comparé l'efficacité d'un programme de remédiation cognitive informatisé entre une groupe composé de patients souffrant de schizophrénie depuis au moins 15 ans et un groupe composé de patients se trouvant à un stade précoce de la maladie et souffrant de schizophrénie depuis moins de 5 ans (68). Les patients du deuxième groupe ont progressé de manière significativement plus importante sur le plan de la vitesse de traitement, du fonctionnement exécutif, de la capacité d'adaptation et des compétences professionnelles. Si les altérations cognitives sont traitées de manière précoce, la thérapie semble d'autant plus efficace. Il apparaît donc pertinent de réaliser une revue de la littérature portant sur la description et l'évaluation de l'efficacité des programmes de remédiation cognitive pour les patients souffrant d'un premier épisode psychotique.

## **4 Travail personnel : revue de la littérature. Description et exploration des programmes de remédiation cognitive à destination des patients souffrant de PEP.**

### 4.1 Contexte

La remédiation cognitive apparaît donc comme un outil de réhabilitation psycho-sociale validé et efficace dans la prise en charge des troubles schizophréniques. Elle a pour but de réduire l'impact fonctionnel des nombreuses altérations cognitives présentes au cours de l'évolution de la pathologie schizophrénique. Nous avons vu que ces dernières existent dès le stade précoce de la maladie et notamment chez les patients ayant présenté un épisode psychotique unique. Ainsi, nous allons nous intéresser, dans une revue de littérature, à la description et l'évaluation de l'efficacité des programmes de remédiation cognitive pour les patients souffrant d'un premier épisode psychotique.

### 4.2 Objectifs

L'objectif de cette revue de la littérature est de réaliser une synthèse de tous les articles décrivant et explorant l'efficacité de la remédiation cognitive dans la prise en charge des patients souffrant d'un premier épisode psychotique.

### 4.3 Méthode

Une recherche des toutes les études portant sur les programmes de remédiation cognitive chez les sujets souffrant d'un premier épisode psychotique jusqu'en février 2020 a été réalisée, sans limitation concernant la date de publication.

Les bases de données électroniques utilisées pour recenser ces articles sont PubMed, Scopus et Cochrane, grâce à une équation de recherche incluant les *Medical Subject Headings* (Mesh) suivants : « *cognitive remediation* » and « *first episode psycho\** ». Un nombre conséquent d'auteurs utilisent le terme de « *cognitive enhancement* », de « *cognitive training* », de « *first episode schizophrenia* » et de « *early schizophrenia* ». Ces Mesh ont donc été inclus.

Les références citées dans les articles sélectionnés ont été examinés afin d'identifier toute étude supplémentaire pertinente.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Publications en français, en anglais ou en espagnol dans un revue avec comité de lecture.
- Population cible : patients souffrant de premier épisode psychotique de limite d'âge 35 ans.

- Utilisation de la remédiation cognitive ou d'un programme de remédiation cognitive comme thérapeutique.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

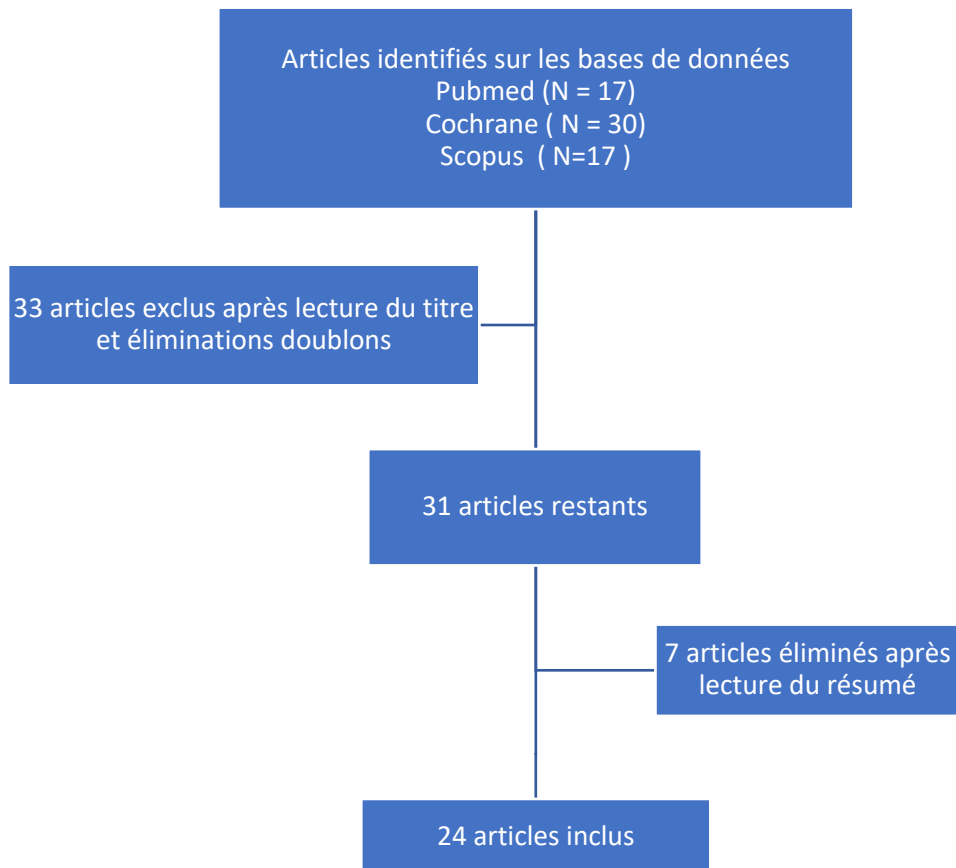
- Population autre que celle souffrant de premier épisode psychotique.
- Les articles d'opinion, lettres à éditeur.

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

#### 4.4 Résultats

Dix-sept articles ont été retrouvés grâce à la base de données *PubMed*, 17 articles à l'aide de la base de données *Scopus* et 30 via la base de données *Cochrane*. Les titres de ces publications ont été examinés et les doublons éliminés, 33 articles ont été éliminés. Parmi les 31 articles restants, 7 ont été éliminés après lecture du résumé. A l'issue de ces différentes étapes, 24 publications correspondent aux critères de recherche et dont le contenu avait un intérêt significatif pour la revue de la littérature ont été incluses au sein de ce travail.

#### 4.4.1 Flow Chart



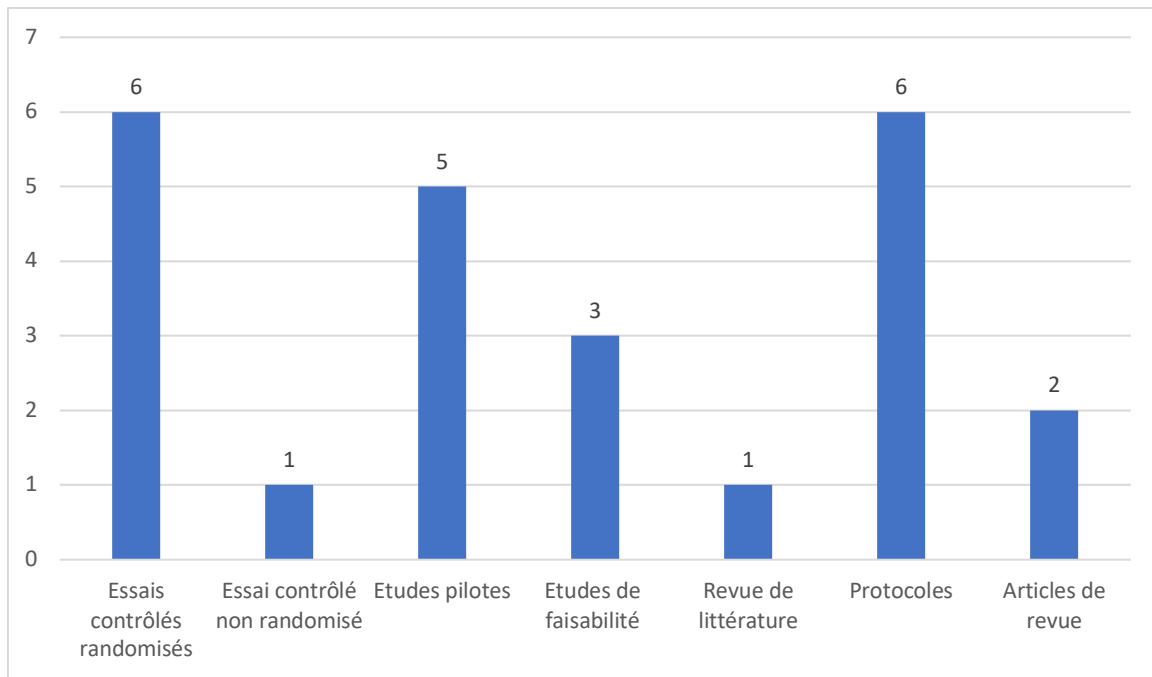
**Figure 1** : Flow chart des articles retenus pour la revue de la littérature

#### 4.4.2 Types d'études

Les différentes publications sélectionnées sont réparties de la manière suivante :

- Six essais contrôlés randomisés et un essai contrôlé non randomisé.
- Cinq études pilotes.
- Trois études de faisabilité.
- Une revue de la littérature.
- Six protocoles d'études, actuellement en cours ou ayant été abandonnés.
- Deux articles de revues.

Un nombre important d'études préliminaires (études pilotes/études faisabilité) a donc été retrouvé.



**Figure 2** : Répartition des publications par type d'étude



#### 4.4.3 Tableaux descriptifs des programmes retrouvés dans la revue de la littérature

Programme de remédiation cognitive	Objectifs	Durée	Individuel/groupe	Assisté par ordinateur ou non ?
ABCR (69)	Fonctionnement cognitif	2 séances de 2h/semaine pendant 8 semaines	En groupe	Avec ordinateur
CAT (70,71)	Fonctionnement cognitif	1 séance hebdomadaire de 30 à 60 minutes pendant 9 mois	Individuel	Sans ordinateur
CBSST (72)	Fonctionnement cognitif, cognition sociale et résolution de problèmes	1 séance hebdomadaire pendant 18 semaines	En groupe	Sans ordinateur
CET (73)	Fonctionnement cognitif et cognition sociale	2 séances par semaine pendant 25 mois	En groupe	Environ 60h de séances avec ordinateur et 45h en groupe
CIRCUITS (69,74,75)	Fonctionnement cognitif, cognition sociale et fonctionnement métacognitif	3 à 5 sessions d'1h par semaine pour un total de 40h en 12 semaines	Individuel	Avec ordinateur
COGWEB (76)	Fonctionnement cognitif	30 à 35 min quotidiens durant les jours hors WE pendant 6 mois	Individuel	Avec ordinateur
IPT (77)	Fonctionnement cognitif, aptitudes sociales et résolution de problèmes	2 à 3 séances hebdomadaires de 60 minutes pendant environ 12 mois	En groupe	Sans ordinateur

MST (78)	Fonctionnement métacognitif	Exercices de durées non précisées à faire après chaque séance du programme PSSCogRehab	Individuel	Sans ordinateur
NEAR (79)	Fonctionnement cognitif	2 heures hebdomadaires pendant 10 semaines	En groupe	Avec ordinateur
NEUROCOM (80,81)	Fonctionnement cognitif	2h hebdomadaires (1hx2) pendant 16 semaines	Individuel	Avec ordinateur, utilisation de COGNIsoft
NPT-MH (82)	Fonctionnement cognitif et cognition sociale	2h (1hx2) hebdomadaires pendant 4-5 mois	Individuel	Avec ordinateur
PSSCogRehab (78)	Fonctionnement cognitif	2h (1hx2) hebdomadaires pendant 6 mois	Individuel	Avec ordinateur
REHACOM (83)	Fonctionnement cognitif	2h (1hx2) hebdomadaires pendant 12 semaines	Individuel	Avec ordinateur
SCIT (84)	Cognition sociale	24 séances hebdomadaires de 50 minutes	En groupe	12 séances avec et sans ordinateur
X-Cog (85)	Fonctionnement cognitif	8 sessions hebdomadaires d'environ 90 min	En groupe	Avec ordinateur

**ABCR** : Action-Based Cognitive Remediation ; **CAT** : Cognitive Adaptation Training ; **CBSST** : Cognitive Behavioural Social Skills Training ; **CCT** : Compensatory Cognitive Training; **CIRCuiTS** : Computerised Interactive Remediation of Cognition Interactive Training for Schizophrenia ; **COGWEB** : pas d'acronyme ; **CRT** : Cognitive Remediation Therapy ; **EST** : Enriched Support Therapy ; **HBT** : Healthy Behavior Training ; **IPT** : Integrated Psychological Treatment ; **MFG** : Multifamily Group Psychoeducation ; **MST** : Meta-cognitive Skills Training ; **NEAR** : Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation ; **NET** : Neurocognitive Enhancement Therapy ; **NPT-MH** : Neuro Personal Trainer - Mental Health ; **OPUS** : pas d'acronyme ; **PSSCogRehab** : pas d'acronyme ; **RECOS** : Remédiation COgnitive pour patients présentant une Schizophrénie ou trouble associé ; **REHACOM** : REHAbilitation COMputerisée ; **SCT** : Social Cognition Training ; **SCIT** : Social Cognition and Interaction Training ; **X-Cog** : pas d'acronyme

Tableau 1 Description des programmes de remédiation retrouvés dans les études incluses dans la revue de la littérature

#### 4.4.4 Tableau descriptif des essais contrôlés randomisés et non randomisés

Auteur	Pays (du 1er auteur)	Type d'essai	Nombre de sujets	Programmes	Résultats	Échelles
Eack SM et al, 2009 (73)	USA	Essai contrôlé randomisé	58	CET EST	Après 2 ans, des effets modérés ont été observés en faveur du CET concernant les fonctions neurocognitives. Des effets importants s'observent sur les domaines de la cognition sociale, le style cognitif, l'adaptation sociale et sur les symptômes négatifs à 2 ans également.	BRPS ; CVLT ; MSCEIT ; NES ; PPI ; SAS-II ; ToL ; WAIS-R
Drake RJ et al, 2014 (74)	Royaume-Unis	Essai contrôlé randomisé	61	CIRCuiTS	Absence d'effet significatif sur le critère de jugement principal (score PSYRATS) dans le groupe ayant bénéficié de CIRCuiTS avant la TCC.	CDS ; IS ; PANSS ; PSYRATS ; RSE ; SOFAS ; WCST ; WHO
Østergaard Christensen et al, 2014 (81)	Danemark	Essai contrôlé randomisé	117	NEUROCOM OPUS	Aucun effet significatif n'a été trouvé concernant le critère de jugement principal soit la capacité fonctionnelle mesurée par l'UPSA-B.	DART ; HVLt-R ; MCCB ; MSCEIT ; PANSS ; RSE ; UPSA-B
Puig O et al, 2014 (86)	Espagne	Essai contrôlé randomisé	50	CRT	Amélioration significative du score composite cognitif, de la mémoire verbale, des fonctions exécutives, du fonctionnement adaptatif et de la vie quotidienne.	CBI ; CDS ; MCCB ; PANSS ; RSE ; WISC-IV ; WAIS-III
Breitborde NJ et al, 2017 (78)	USA	Essai contrôlé non randomisé	20	MST PSSCogRehab	Les individus ayant bénéficié de MST + CCR ont connu une amélioration significative des fonctions cognitives et des capacités fonctionnelles par rapport au groupe CCR seul.	MCCB ; SFS
Ventura J et al, 2019 (87)	USA	Essai contrôlé randomisé	80	HBT NEAR NET	A 12 mois, amélioration significative au sein du groupe de remédiation cognitive du score SANS expression, SANS experiential et du fonctionnement social, par rapport au groupe HBT.	BRPS ; SANS ; SAS

García-Fernández L et al, 2019 (83)	Espagne	Essai contrôlé randomisé	110	REHACOM	Pas d'amélioration significative retrouvée dans les domaines évaluant le fonctionnement cognitif dans le groupe REHACOM.	GAF ; SCID ; PANSS ; PAS ; MCCB ; UPSA
-------------------------------------	---------	--------------------------	-----	---------	--	--

Tableau 2 Descriptif des essais contrôlés randomisés et non randomisés

#### 4.4.5 Tableau descriptif des études pilotes

Auteur	Pays (du 1er auteur)	Type d'essai	Nombre de sujets	Programmes	Résultats	Échelles
Saleem MM et al, 2014 (85)	Royaume-Unis	Étude pilote	11	X-Cog	Des améliorations significatives post-intervention ont été observées concernant les symptômes négatifs et les fonctions exécutives dans le groupe X-Cog.	CANTAB ; PANSS ; WTAR
Fernandez-Gonzalo S et al, 2015 (82)	Espagne	Étude pilote	53	NPT-MH	Le groupe ayant bénéficié de NPT-MH a montré une amélioration significative dans les domaines d'attention visuelle, de « mémoire logique » et reconnaissance faciale des émotions.	CPT-II ; GAF ; IPSAQ ; PANSS ; PAS ; POFA ; QoLI ; RAVLT ; SFS ; STAI ; ToM tasks ; TMT ; WAISS III ; WMS III
Mendella PD et al, 2015 (88)	Canada	Étude pilote contrôlée randomisée	27	CCT	Amélioration significative du groupe CCT dans le score de cognition globale, les cognitions sociales et le trail making test.	CDSS ; MCCB ; PANSS ; UPSA-B ; WTAR
Allott KA et al, 2017 (71)	Australie	Étude pilote	5	CAT	Des améliorations significatives ont été observées pour la plupart des mesures effectuées, les plus importantes étant retrouvées dans le fonctionnement global, la planification, l'organisation et la qualité de vie. Des essais contrôlés de tailles plus importantes sont néanmoins nécessaires.	BIS/BAS ; SOFAS ; WHOQOL ; UCSD Performance-based skills assessment (UPSA)

Moura BM et al, 2019 (76)	Portugal	Étude pilote	17	COGWEB	70% des patients ont réalisé plus de 80% du programme. Bon taux de participation et bonne acceptabilité.	CGI-S ; Digit Span Backwards ; GAF ; LDFR ; PANSS ; PSP Rey complex figure ; SMC Toulouse Piéron ; Trail making TestB ; WCST
---------------------------------	----------	--------------	----	--------	--	--

Tableau 3 Descriptif des études pilotes

#### 4.4.6 Tableau descriptif des études de faisabilité

Auteur	Pays (du 1 <sup>er</sup> auteur)	Type d'essai	Nombre de sujets	Programmes	Résultats	Échelles
Bartholom eusz CF et al, 2013 (84)	Australie	Étude de faisabilité	12	SCIT	Programme réalisable chez les patients ayant souffert de PEP. Amélioration significative des mesures de reconnaissance des émotions ainsi que du fonctionnement social et occupationnel	ANVA-2 ; BPRS ; CESD- D ; GFS ; IPSA ; PST ; SANS ; SOFAS ; ToM
Allott, KA et al, 2016 (70)	Australie	Étude de faisabilité	22	CAT	Tous les participants ont terminé l'intervention CAT et les taux de présence étaient très élevés (95,3%). Les participants et les gestionnaires de cas se sont montrés très satisfaits de l'intervention. La CAT semble tout à fait réalisable chez les patients ayant souffert de PEP. Son efficacité doit néanmoins être étudiée dans des essais de taille plus importante.	BPRS ; GAF ; GAS ; MCAS ; ILSS ; RAS ; SLS
Herman Y et al, 2018 (72)	Canada	Étude préliminaire «faisabilité»	22	CBSST	Amélioration significative des critères de jugement principal (score ILSS) ainsi que secondaires (scores MCAS, GAS, RAF, SLS). Programme réalisable et bien accepté par les patients inclus ayant souffert de PEP.	BCI ; BPRS ; GAF ; GAS ; ILSS ; MCAS ; RAS ; SLS

Tableau 4 Descriptif des études de faisabilité

#### 4.4.7 Tableau descriptif des protocoles d'études

Auteur	Pays (du 1 <sup>er</sup> auteur)	Type d'essai	Nombre de sujets	Programmes	Objectif de l'étude	Échelles
Beetschen et al, (89)	Royaume-Unis	Essai contrôlé randomisé	40	CIRCuiTS SCT	Évaluer l'efficacité de programme de remédiation cognitive CIRCuiTS + SCT vs CIRCuiTS seul concernant les fonctions neurocognitives et les capacités de fonctionnement. Critère de jugement principal = Reconnaissance faciale des émotions (CANTAB) à 6 mois.	CANTAB ;SLOF ; PSP
Naniyati S et al, (90)	Malaisie	Essai contrôlé randomisé	92	NEAR	Évaluer l'efficacité de la remédiation cognitive sur la vitesse de traitement chez les patients souffrant de PEP. 2 groupes : NEAR vs témoins (« conventionnal cognitive remediation therapy »). Critère de jugement principal = fonctions neurocognitives évaluées par l'échelle BACS avant traitement et à 8 semaines.	BACS ; SCoRS ; SFS ; SOFAS ; SQLS-R4
Murphy C et al, (69)	Canada	Essai contrôlé randomisé	13	ABCR	Essai contrôlé randomisé, en cross-over visant à évaluer l'efficacité du programme ABCR. Critère de jugement principal = WCST à 8 semaines et 16 semaines.	BRPS ; Brief visuospatial memory test-revised ; COALS ; PBIQ-R ; PCLS ; RSE ; SCIP ; WCST ; WHODAS
Vesterager L et al, (80)	Danemark	Protocole pour essai clinique randomisé	117	COGNISoft OPUS	Évaluation de l'efficacité du programme de remédiation cognitive COGNISoft associé au programme de réhabilitation psychosociale OPUS vs OPUS seul. Critère de jugement principal = score UPSA-B à 4 mois et à 10 mois d'intervention.	BACS ; Continuous performance test ; DART ; HVLT-R -MSCEIT ; NAB Mazes ; PANSS ; RSE ; Trail making A and B ; UPSA-B Danish adaptation ; WCST

						computerised version ; Wechsler
Breitborde NJ et al, (91)	USA	Protocole pour essai contrôlé	40	PSSCogRehab MFG	Évaluation de l'efficacité du programme de remédiation PssCogRehab + MFG vs MFG seul. Critère de jugement principal = score PANSS	BAI ; BRPS ;MCCB ;PANSS ;SFS
Wykes T et al, (75)	Royaume- Unis	Protocole pour essai contrôlé randomisé	720	CIRCuiTs	Évaluation de 3 différentes méthodes de prodiguer le programme CirCuiTS (« intensive », « group » et « independant ») Critère de jugement principal = score GAS à 15 et 39 semaines.	GAS

Tableau 5 Descriptif des protocoles d'études

**Échelles :**

**AIMS** : Abnormal Involuntary Movement Scale ; **BACS** : Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia ; **BADS** : Battery for Assessment of Dysexecutive Syndrome ; **BAI** : Beck Anxiety Inventory ; **BAVQ-R** : Belief About Voices Questionnaire – Revised ; **BCI** : Beck Cognitive Insight Scale ; **BDI** : Beck Depression Inventory ; **BIS** : Birchwood Insight questionnaire ; **BLERT** : Bell Lysaker Emotion Recognition Task ; **BNCE** : Brief Neuropsychological Cognitive Examination ; **BPRS** : Brief Psychiatric Rating Scale ; **CDS** : Calgary Depression Scale for Schizophrenia ; **COALS** : Canadian Objective Life Skills ; **CPT II** : Continuous Performance Test II ; **DANVA-2** : Diagnostic Analysis of Non-verbal Accuracy-2 ; **DVT** : Digit Vigilance Test ; **EAS** : Echelle de l'Autonomie Sociale ; **FEDT** : Facial Emotion Discrimination Task ; **FEIT** : Facial Emotion Identification Task ; **GAF** : Global Assessment Functioning scale ; **GAS** : Goal Attainment Scale. ; **HVLT-R** : Hopkins Verbal Learning Test-revised ; **ILSS** : Independant Living Skills Survey ; **IS** : Insight scale ; **MATRICES** : Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia ; **MCAS** : Multnomah Community Ability Scale ; **MCCB** : MATRICS Consensus Cognitive Battery ; **MMSE** : Mini Mental State Examination ; **MSCEIT** : Mayer- Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test ; **PAS** : Premorbid Assesment of Functioning ; **PANSS** : Positive And Negative Syndrome Scale ; **PBIQ-R** : Personal Beliefs about Illness Questionnaire-revised **PCLS** : Perceived Competence for Learning Scale ; **POD** : Questionnaire on Paranoid, Obsessive- Compulsive, and Depressive Symptoms ; **POFA** : Pictures of Facial Affect ; **PRPP** : Perceive, Recall, Plan and Perform System of Task Analysis ; **PSP** : Personal and Social Performance Scale ; **PST** : Picture sequencing task ; **PSYRATS** : Psychotic Symptom Rating Scale ; **QoLI** : Quality of Live Interview ; **RAS** : Recovery Assessment Scale ; **RBANS** : Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status ; **RBMT** : Rivermead Behavioural Memory Test ; **RSE** : Rosenberg Self-Esteem Scale ; **SAS** : Social Attainment Survey ; **SADS** : Social Avoidance and Distress Scale ; **SANS** : Scale of Assesment of Negative Symptoms ; **SAPS** : Scale of Assesment of Positive Symptoms ; **SBS** : Social Behavior Scales ; **SCIP** : Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry ; **SCoRS** : Schizophrenia Cognition Rating Scale **SERS** : Self-Esteem Rating Scale ; **SFS** : Social Functioning Scale ; **SLS** : Satisfaction with Life Scale ; **SMC** : Subjective memory Complain ; **SOFAS** : Social and Occupational Functioning Assessment Scale ; **SSIT** : Simulated Social Interaction Test ; **TEQ Likert Scale** : Treatment Experience Questionnaire Likert Scale ; **TMT** : Trail Making Test ; **ToL** : Tower of London ; **VCRS** : Vocational Cognitive Rating Scale ; **WAIS-III** : Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd edition ; **WCST** : Wisconsin Card Sorting Test ; **WHODAS** : World Health Organization Disability Assessment Schedule II ; **WTAR** : Wechsler Test of Adult reading

**Programmes :**

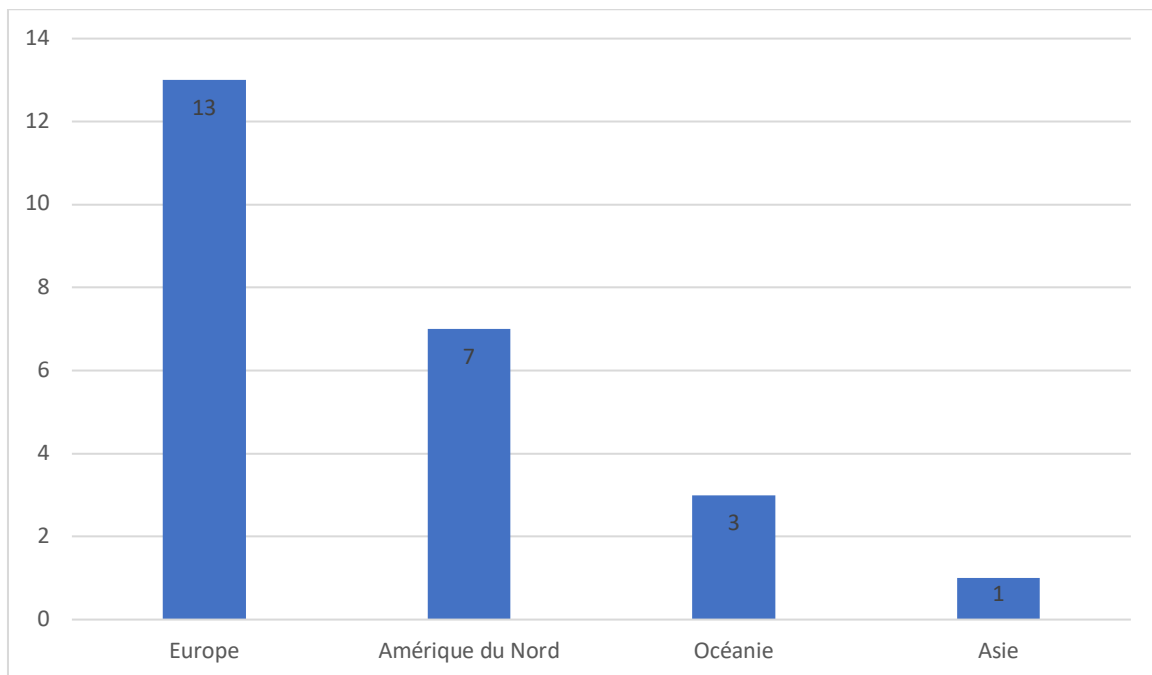
**ABCR** : Action-Based Cognitive Remediation  
**CAT** : Cognitive Adaptation Training  
**CBSST** : Cognitive Behavioural Social Skills Training  
**CCT** : Compensatory Cognitive Training  
**CIRCuiTS** : Computerised Interactive Remediation of Cognition  
Interactive Training for Schizophrenia  
**COGWEB** : pas d'acronyme  
**CRT** : Cognitive Remediation Therapy

**EST** : Enriched Support Therapy  
**HBT** : Healthy Behavior Training  
**MFG** : Multifamily Group Psychoeducation  
**MST** : Meta-cognitive Skills Training  
**NEAR** : Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation  
**NET** : Neurocognitive Enhancement Therapy  
**NPT-MH** : Neuro Personal Trainer - Mental Health  
**OPUS** : pas d'acronyme

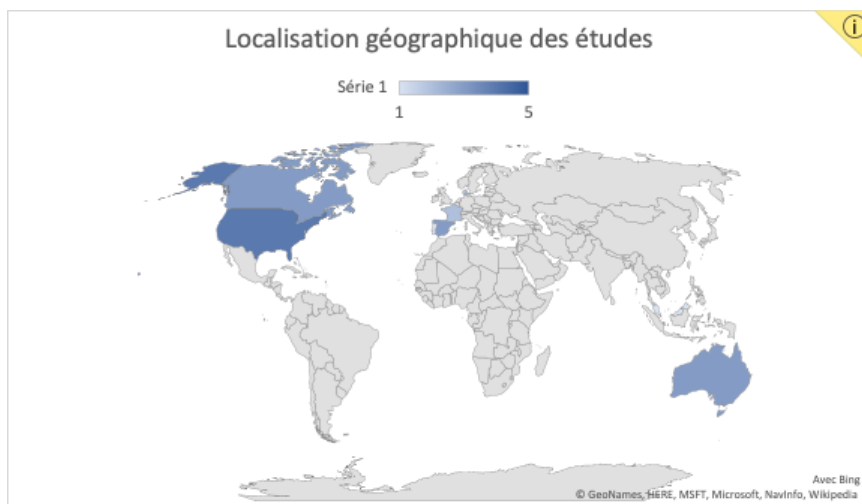
**PSSCogRehab** : pas d'acronyme  
**RECOS** : Remédiation Cognitive pour patients présentant une Schizophrénie ou trouble associé  
**REHACOM** : REHAbilitation COMputerisée  
**SCT** : Social Cognition Training  
**SCIT** : Social Cognition and Interaction Training  
**X-Cog** : pas d'acronyme

#### 4.4.7.1 Localisation des recherches

Il existe une répartition géographique particulière des publications incluses dans la revue de la littérature. On observe en effet un gradient Nord-Sud (figure 3), une grande majorité des publications est issue de pays européens ou d'Amérique du nord. Ce résultat était prévisible dans la mesure où de nombreux programmes de remédiation cognitives ont été conçus dans ces mêmes pays.



**Figure 3** : Répartition des publications par continent



**Figure 4** : Localisation géographique des études



## 4.5 Discussion

### 4.5.1 Principaux résultats

#### 4.5.1.1 Études contrôlées randomisés et non randomisés

Quatre essais contrôlés randomisés sur les 7 inclus dans cette revue de la littérature retrouvent des résultats mettant en évidence une efficacité significative des programmes de remédiation cognitive. C'est le cas de l'étude de Eack qui compare l'efficacité à 2 ans de la « Cognitive Enhancement Therapy » (CET) versus l'« Enriched supportive therapy » (EST) chez les patients ayant souffert de PEP (73). Sur la base d'une étude précédemment menée par un des auteurs chez des patients atteints de schizophrénie (92), Eack émet l'hypothèse que les personnes bénéficiant de CET présenteraient des améliorations significatives concernant la vitesse de traitement, les fonctions neurocognitives et sociocognitives. L'analyse des résultats montre qu'après 2 ans, des effets modérés ont été observés en faveur du CET concernant les fonctions neurocognitives. Des effets importants s'observent sur les domaines de la cognition sociale, le style cognitif, l'adaptation sociale et sur les symptômes négatifs à 2 ans également. Pour la plupart, ces effets positifs étaient toujours présents dans le groupe CET un an après la fin du traitement, ce qui a pu être confirmé par une étude complémentaire (93).

L'étude de Puig s'est intéressée à une population adolescente souffrant de PEP (86). L'analyse en intention de traiter retrouve après CRT une amélioration significative du score composite global avec une importante taille d'effet. Une amélioration significative est observée dans les domaines de la mémoire verbale et des fonctions exécutives. Le fonctionnement adaptatif et la vie quotidienne sont également améliorés. Des recherches supplémentaires doivent être menées afin de déterminer la durée des gains fonctionnels chez cette population cible particulière.

L'entraînement aux processus métacognitifs est une composante fréquente des programmes de remédiation cognitive chez les individus souffrant de troubles psychotiques anciens (94). Cependant, elle a été peu étudiée chez les patients ayant souffert de PEP, et a notamment été évaluée de manière couplée aux programmes classiques de remédiation cognitive (78). Dans cette étude, les sujets du groupe CCR + MST ont connu des améliorations dans 6 des 7 domaines cognitifs (contre 3 sur 7 dans le groupe CCR seul) évalués par le MCCB et dans 7 sur 7 domaines évaluant les cognitions sociales (contre 2 sur 7 dans le groupe CCR seul). Les auteurs évoquent donc la possibilité de développer les programmes de remédiation métacognitive chez les patients ayant souffert de PEP.

Selon une méta-analyse récente, la remédiation cognitive pourrait avoir un impact bénéfique sur la symptomatologie négative dont seraient atteints les patients souffrant d'un trouble psychotique ancien, avec des tailles d'effets faibles à modérées (95). Une autre méta-analyse, publiée par Revell en 2015, montre que la remédiation cognitive entraînerait une amélioration significative des symptômes et du fonctionnement chez les patients souffrant de PEP (96). Partant de ces constats, Ventura publie un essai clinique contrôlé randomisé où il cherche à démontrer l'efficacité de la remédiation cognitive sur la symptomatologie négative et sur l'impact fonctionnel, chez des patients souffrants de PEP (87). Les résultats retrouvent à 12 mois une amélioration significative du groupe de remédiation cognitive concernant les symptômes tels que l'émoussement affectif, l'alogie (SANS Expressive Symptoms) et l'avolition, l'apathie, le retrait social (SANS Experiential Symptoms). De plus, une amélioration significative du fonctionnement social est également observée. Ainsi, les effets bénéfiques de la remédiation cognitive semblent, dans cette étude, s'étendre au-delà de l'amélioration cognitive pour inclure l'amélioration symptomatologique et fonctionnelle.

Trois des 7 essais cliniques randomisés inclus dans cette revue de la littérature ne retrouvent pas de résultats significatifs sur le critère de jugement principal. Aucun effet significatif n'a été retrouvé concernant le critère de jugement principal (soit la capacité fonctionnelle mesurée par l'UPSA-B) lors de l'essai clinique randomisé évaluant l'efficacité du programme de remédiation cognitive « NEUROCOM » (81). Certaines améliorations concernant des critères de jugements secondaires sont retrouvées (échelles GPS, PANSS, RSE et l'apprentissage verbal) mais restent donc à relativiser.

Les effets d'une remédiation cognitive précédant la thérapie cognitive et comportementale chez les patients ayant souffert de PEP ont été étudiés (74). L'auteur émet l'hypothèse selon laquelle la remédiation cognitive potentialiserait les effets de la TCC en améliorant les performances neurocognitives. Il constitue deux groupes : l'un bénéficiant du programme de remédiation cognitive CIRCUITS et l'autre de séances de soutien social. Puis, les deux groupes suivent un programme de TCC. Concernant le critère de jugement principal (score PSYRATS), on ne retrouve pas de différence significative entre les groupes ayant bénéficié du programme de remédiation cognitive et celui ayant bénéficié de séances de soutien social (groupe témoin). La cognition globale ne s'est pas améliorée de manière significative, à l'inverse des fonctions exécutives. Le groupe ayant bénéficié de la remédiation cognitive a eu besoin d'un nombre de séances moindre que le groupe témoin, pour un résultat équivalent. Ainsi, la remédiation cognitive précédant la TCC pourrait diminuer le temps de thérapie et par extension son coût.

L'efficacité du programme de remédiation cognitive assisté par ordinateur REHACOM chez les patients souffrant de PEP a été évaluée (83). Ce programme a par le passé prouvé son efficacité en terme d'amélioration du fonctionnement cognitif chez les patients souffrant de traumatismes crâniens (97) et de schizophrénie (98). Tous les domaines cognitifs sauf la cognition sociale se sont améliorés entre 0,5 et 1 déviation standard dans les deux groupes. Ainsi, aucune différence significative n'est observée entre le groupe REHACOM et le groupe témoin aux différents temps d'évaluation.

#### 4.5.1.2 Études pilotes

Quatre des 5 études pilotes incluses dans cette revue de la littérature se sont intéressées à évaluer des nouveaux programmes de remédiation cognitive. C'est le cas de l'étude testant l'efficacité d'un nouveau programme assisté par ordinateur appelé X-Cog (85). L'analyse des résultats retrouve une différence significative avec amélioration des fonctions exécutives et des symptômes négatifs après 8 semaines de traitement. Les auteurs soulèvent alors une question fondamentale : est-ce que la remédiation cognitive entraîne la réduction des symptômes négatifs ou bien est-ce la réduction des symptômes négatifs qui améliore les processus cognitifs ? Une des possibles explications qui justifieraient de tels résultats serait que les patients inclus dans le programme X-Cog étaient impliqués dans des situations d'interactions sociales grâce à la session hebdomadaire de groupe (patients + examinateurs).

L'efficacité d'un nouveau programme de réhabilitation psycho-sociale appelé « NeuroPersonalTrainer-Mental Health » (NPT-MH) a été explorée chez des patients ayant souffert de PEP (épisode unique) dans les 5 années précédentes. Ce programme informatique initialement développé par le Guttman Institute (Barcelone) pour les patients atteints de traumatismes crâniens (NeuroPersonalTrainer) a été modifié et adapté pour les patients souffrant de PEP (NeuroPersonalTrainer-Mental Health). Des résultats significatifs en faveur du groupe NPT-MH ont été observés dans le score total de Spatial Span Forwards, Immediate Logical Memory et Pictures of Facial Affect. Cependant, aucune autre différence significative n'a été observée dans les autres domaines cognitifs, sociaux, cliniques ni fonctionnels.

Une autre étude pilote menée en 2015 s'est intéressée à une technique appelée « Compensatory Cognitive Training » (CCT) (88). Le but de la CCT est de développer de nouvelles « habitudes cognitives » applicables dans le monde réel. Par rapport au groupe témoin, le groupe CCT a montré une amélioration significative dans le domaine de la cognition globale (score composite MCCB), du Trail Making Test et de la cognition sociale (MSCEIT) à

12 semaines. Aucune différence significative de la CCT n'est à noter concernant les domaines des capacités fonctionnelles, des symptômes positifs ou négatifs, ni dans le score de dépression.

Les effets du programme Cognitive Adaptation Training (CAT) sur le plan du fonctionnement professionnel, chez des patients ayant souffert de PEP ont été observés (71). Cette dimension reste peu évaluée au sein des études incluses et demeure fondamentale pour les patients. Après 9 mois de programme CAT, le fonctionnement global, l'organisation, la planification et la qualité de vie ont été améliorés de manière significative. Ces résultats, à relativiser au vu du faible nombre de patients (5 patients inclus), demeurent prometteurs car les dimensions améliorées participent fortement à un meilleur accès à l'emploi/l'éducation.

Une étude a évalué le taux de participation des patients vis-à-vis d'un programme individuel de remédiation cognitive, appelé COGWEB, disponible sur Internet et pouvant être fait au domicile des patients couplé à une supervision par des neuropsychologues qualifiés (76). L'évaluation du programme par les participants a été positive et cela s'est traduit par un bon taux d'adhésion : 12 (70%) des 17 patients ayant terminé 80% des séances prescrites. L'objectif principal de cette étude se rapproche néanmoins plus d'une étude de faisabilité (cf ci-dessous). L'analyse sur les critères de jugement secondaires a révélé des améliorations significatives de l'attention soutenue, de la mémoire verbale, des symptômes négatifs et de l'impression clinique globale. Ces résultats encourageants doivent, pour les auteurs, permettre d'explorer davantage les programmes de remédiation cognitive au domicile du patient afin d'en faciliter leur accès.

#### 4.5.1.3 Études de faisabilité

Trois études faisant partie de cette revue de la littérature ont évalué la faisabilité et/ou l'acceptabilité de programmes de remédiation cognitive chez les patients souffrant de PEP. Le programme SCIT est un programme de remédiation axée sur les cognitions sociales ayant fait la preuve de son efficacité chez des patients souffrant de schizophrénie (99). En effet, dans un essai contrôlé randomisé, Combs le démontre en retrouvant une amélioration significative dans les domaines suivants : reconnaissance émotionnelle, perception sociale, style attributionnel et théorie de l'esprit (100). Une étude de faisabilité explore la possibilité de traiter avec le programme SCIT les patients souffrant de PEP (84). Avec un taux de participation de 70%, et une bonne acceptation globale du programme, les auteurs estiment que le SCIT est réalisable chez les patients souffrant de PEP. Ce taux, considéré comme intéressant chez une population jeune souffrant de troubles psychiatriques, pourrait être expliqué, entre autres, par la brièveté du programme (10 semaines). Les auteurs rapportent également une amélioration

significative de la perception émotionnelle pour les visages de faible intensité, du score SOFAS et GFS role scale.

L'étude menée au *Early Psychosis Prevention and Intervention Centre* situé à Melbourne s'est intéressée à évaluer l'acceptabilité du programme de remédiation cognitive CAT chez les jeunes patients souffrant de PEP (70). Les résultats semblent très encourageants car tous les participants ont terminé l'intervention et les taux de présence ont été très élevés (95,3%). Son efficacité, déjà prouvée chez des patients souffrant de troubles psychotiques anciens (101,102), reste à démontrer chez les patients souffrant de PEP au sein de plus amples investigations.

Le « Cognitive Behavioral Social Skills Training » (CBSST) (72) est un programme de réhabilitation psychosociale frontière entre la remédiation cognitive et la thérapie cognitive et comportementale, et a déjà été étudié chez des patients souffrants de troubles psychotiques anciens avec des résultats intéressants : amélioration du fonctionnement social, de la vie autonome ainsi qu'une diminution des symptômes négatifs (103). Les auteurs n'ont pas détaillé dans l'article les commentaires qualitatifs faits ni les résultats des questionnaires spécifiques évoqués ci-dessus mais concluent néanmoins à une bonne acceptabilité globale de ce programme. Ils remarquent également une amélioration significative du critère de jugement principal (score ILSS) avec une taille d'effet modérée et ce 3 mois après la fin de l'intervention. Ils retrouvent de plus une amélioration significative avec une taille d'effet importante pour le score GAS, modérée pour les scores fonctionnels MCAS, GAF, et légère pour les scores RAS et SLS. Toutes ces améliorations semblent perdurer à 3 mois après l'intervention.

#### 4.5.1.4 Protocoles d'études

Six études incluses dans cette revue de la littérature sont des protocoles pour essais cliniques randomisés. Deux d'entre eux visent à étudier l'efficacité de programmes de remédiation cognitive chez une population de patients ayant soufferts de PEP (69,90). Deux autres comparent l'efficacité de ces programmes seuls versus lorsqu'ils sont associés à d'autres programmes de réhabilitation psychosociales ou à un programme de psychoéducation à destination de la famille (80,89,91). Un protocole, de puissance importante (effectif de 720 patients), propose d'analyser différents aspects de prodiguer le programme CIRCUITS (75). C'est la seule étude incluse dans ce travail qui s'intéresse à cet aspect-là de la prise en charge. Les études évoquées, restées au stade de protocoles pour des raisons non communiquées, n'ont pu aboutir à des résultats analysables.

#### 4.5.1.5 Articles de synthèse

Les différents programmes de remédiation cognitive disponibles en français pouvant être proposés à des patients souffrant de PEP sont détaillés dans un article de synthèse (104). Sont évoqués l'IPT, la CRT, RECOS mais aussi REHA-COM, un programme de remédiation cognitive assisté par ordinateur. Ces différents programmes sont validés pour la schizophrénie mais selon l'auteur, son utilisation chez les patients souffrant de PEP est fortement recommandée après évaluation neuropsychologique (104). Une autre synthèse publiée également dans la revue *L'Encéphale*, décrit le lien entre troubles cognitifs et premier épisode psychotique (79). Après avoir détaillé la nature, l'évolution temporelle des troubles cognitifs ainsi que leurs modalités d'évaluation, les autres auteurs insistent sur la nécessité d'orienter les soins autour de la remédiation cognitive, les traitements médicamenteux ayant montré peu d'effet « pro-cognitif ». Plusieurs programmes sont cités comme les programmes NEAR, CET ou encore NEUROCOM. Il est intéressant de souligner que l'auteur mentionne 2 essais cliniques inclus dans cette revue de la littérature (80,91), en cours de réalisation à l'époque de la publication de l'article.

#### 4.5.1.6 Revue de la littérature

Une revue de la littérature proposait un recueil des différentes données d'époque disponibles concernant l'utilisation de la remédiation cognitive chez les patients souffrant de PEP (77). Après avoir rappelé les différents troubles cognitifs présents au cours de la pathologie schizophrénique, les auteurs ont observé qu'aucune étude ne s'était intéressée à l'évaluation de l'efficacité de la remédiation cognitive chez les patients souffrant de PEP à cette époque (2005). Ils précisent néanmoins que la remédiation cognitive a des effets bénéfiques (105) mais aussi durables et qu'en ce sens, elle reste une piste privilégiée et nécessitant de plus amples investigations (106).

#### 4.5.1.7 Échelles d'évaluation

Une grande diversité d'échelles sont utilisées au sein des différentes études incluses dans cette revue de la littérature, qui pourrait probablement s'expliquer par la pluridisciplinarité des recherches, avec des tests issus de la psychiatrie et de la neuropsychologie.

Dans le champ de la psychiatrie, la grande majorité des échelles utilisées correspond à des tests standardisés comme la PANSS, la CDS ou encore la BPRS, toutes validées dans les domaines de la recherche clinique (107–109). Peu de résultats significatifs sont obtenus avec ces outils, ce qui était prévisible dans la mesure où la remédiation cognitive n'a montré que peu

d'impact en termes de symptomatologie psychiatrique pure. Ces échelles symptomatiques soient de fait moins pertinentes. L'utilisation d'échelles de fonctionnement dans la vie quotidienne (GAF, QoLI, SFS, SOFAS) apparaît ainsi plus adapté. Sont retrouvés également des outils d'évaluation des fonctions cognitives. En dépit de l'importance des altération cognitives dans le cadre du trouble schizophrénique, il a longtemps été déploré l'absence de consensus concernant une « batterie cognitive » permettant une évaluation standardisée. C'est maintenant le cas de la MATRICS (110,111) que l'on retrouve largement au sein de cette revue de la littérature. On peut également citer le CANTAB, englobant 8 tâches neurocognitives informatisées et évaluant les 7 domaines cognitifs identifiés par la MATRICS, qui présente notamment l'intérêt d'utiliser des outils non verbaux de bons nombres de sous-tests, l'exécution standardisée, la facilité d'emploi ou encore la possibilité de faire passer seulement une partie des sous-tests en fonction des besoins cliniques ou de recherche (112). Enfin, quelques échelles évaluant la conscience du trouble (BCI, BIS, IS), qui demeure une dimension pronostique intéressante (113), sont utilisées.

#### 4.5.1.8 Programmes de remédiation cognitive

Les programmes de remédiation cognitive sont détaillés dans le tableau 1. Huit programmes inclus dans la revue de littérature sont des programmes individuels et sept sont des programmes de groupe. Le programme le plus souvent retrouvé (3 études) est CIRCUITS (69,74,75). La grande majorité des nouveaux programmes utilise un support informatique, et ce d'autant plus qu'ils sont récents. On observe néanmoins une grande hétérogénéité que ce soit en termes de durée d'intervention, d'objectif thérapeutique et de modalités d'intervention, ce qui complexifie les comparaisons. Certains programmes se sont adaptés à une population jeune en modifiant leur contenu. C'est le cas par exemple du programme NPT-MH testé par Fernandez-Gonzalo (82) qui a créé un module vidéo supplémentaire incluant des jeunes patients en situations d'interactions sociales. Le développement des programmes de remédiation cognitive sur support informatique, en plus de son aspect « ludique », permet une personnalisation de l'entraînement cognitif et un meilleur renforcement positif pour le patient (114). Nous pouvons citer en ce sens le programme COGWEB qui, grâce à un algorithme, permet d'adapter en fonction des résultats du patient le niveau de difficultés des différents exercices ou encore le temps accordé à chaque réponse (76). Des diagrammes de progression reflétant l'évolution du patient octroient à ces derniers la possibilité de mieux visualiser les différents domaines cognitifs à travailler (76). Cette notion de « feedback » pour le patient, facilitée par le support informatique, est maintenant établie

(115). Ainsi, les programmes de remédiation cognitive demeurent modulables, adaptables, afin d'assurer aux patients une proximité clinique et fonctionnelle, et de surcroît un bénéfice attendu plus important.

#### *4.5.2 Interprétation des résultats*

Le recueil et l'analyse des différentes données de cette revue de la littérature nous permettent de confirmer l'efficacité via une amélioration des fonctions neurocognitives, de la cognition sociale et du retentissement fonctionnel de la remédiation cognitive chez les patients souffrant d'un PEP. Une traduction directe de ces effets bénéfiques est l'amélioration du fonctionnement professionnel (71). On remarque que le domaine de la métacognition reste un champ non étudié. Quelques études soulignent l'amélioration de certains symptômes négatifs (73,85) bien que cela puisse être controversé (4). Les programmes de remédiation cognitive semblent être encore plus efficaces lorsqu'ils sont couplés à d'autres programmes de réhabilitation psycho-sociale (78). Lorsque la remédiation cognitive précède la TCC, celle-ci pourrait durer moins longtemps et voir son coût diminuer (74). Les programmes inclus, essentiellement conçus pour des patients souffrant de troubles psychotiques chroniques, semblent être bien acceptés par la population souffrant de PEP. Ils semblent applicables à une population jeune (86)(116). De manière générale, se pose la question de la durée de ces effets dans le temps. En effet, les essais contrôlés inclus dans ce travail ont établi des mesures d'un maximum de 2 ans après l'intervention (73). Très souvent, les mesures surviennent dans les premiers mois après l'intervention car les effets de la remédiation cognitive sont connus pour être des effets de courte durée, principalement entre 6 mois et 2 ans (67).

#### *4.5.3 Limites de cette revue de littérature*

Cette revue de la littérature présente plusieurs limites que nous tenterons de préciser ci-dessous.

##### *4.5.3.1 Biais*

Plusieurs biais peuvent limiter cette revue de la littérature. Tout d'abord, un biais de publication peut être présent car les études sélectionnées au sein des bases de données sont pour la plupart des études publiées du fait de résultats statistiquement significatifs. Par ailleurs, on retrouve des critères d'exclusion (comorbidités psychiatriques, addictologiques, QI peu élevés...) importants, rendant les patients inclus moins complexes et « sévères » que ce que l'on peut retrouver en réalité clinique.



#### 4.5.3.2 Hétérogénéité des programmes et des échelles

L'hétérogénéité des programmes de remédiation cognitive inclus dans ce travail souligne la variabilité des pratiques. On note de nombreuses différences que ce soit en termes de type, de durée, d'objectifs et de support d'intervention. Une étude rapporte également la non formation spécifique des thérapeutes délivrant la remédiation cognitive (74). La grande diversité des échelles utilisées démontre la pluralité des objectifs thérapeutiques ciblés par les programmes de remédiation cognitive.

#### 4.5.3.3 Faible nombre d'études, faible puissance

Deux limites largement évoquées à travers plusieurs études incluses dans ce travail résident dans les faibles effectifs (de 5 à 117 patients hors protocoles) et dans le nombre restreint de publications portant sur le sujet.

#### 4.5.3.4 Types d'études

Un nombre important d'études préliminaires (5 études pilotes/3 études de faisabilité) a été retrouvé, ce qui invite à une certaine prudence quant à la généralisation des résultats. A noter également la présence de nombreux protocoles d'études, néanmoins intéressant par leur architecture, mais n'ayant pu aboutir à des résultats analysables.

#### 4.5.3.5 Nosographie du PEP

Une des principales limites des études s'intéressant au premier épisode psychotique réside dans l'hétérogénéité de la population cible. En effet, un nombre conséquent d'études incluent des patients présentant un premier épisode psychotique unique ou s'inscrivant dans le cadre d'une schizophrénie débutante, d'un trouble schizo-affectif ou d'un troubles psychotique chronique. Cette hétérogénéité de patients inclus pose la question du cadre nosographique de premier épisode psychotique : il est en effet cohérent de concevoir qu'un patient ayant fait un premier épisode psychotique évoluant vers une schizophrénie n'ait peut-être pas le même « profil cognitif » qu'un patient évoluant vers autre trouble.

#### 4.6 Conclusion

Le premier épisode psychotique est un moment de véritable rupture dans l'existence du patient. C'est en effet une période capitale de son parcours de vie du fait des attentes sociales importantes et complexes mais aussi des modifications de l'organisation structurale et fonctionnelle cérébrale. Un des objectifs majeurs de la prise en charge est donc d'en atténuer les conséquences sur le plan clinique et fonctionnel. De fait, la connaissance des altérations cognitives associées et leur prise en soins semblent essentiels. Les traitements pharmacologiques ont jusqu'à présent montré peu ou pas d'efficacité sur ces altérations. Ce sont donc vers les techniques de réhabilitation psycho-sociale, et plus particulièrement les programmes de remédiation cognitive, que s'orientent essentiellement les soins.

Cette revue de la littérature retrouve des résultats intéressants concernant l'utilisation de programmes de remédiation cognitive chez les patients ayant souffert d'un premier épisode psychotique. Des améliorations significatives concernant les fonctions neurocognitives, le fonctionnement social et le retentissement au quotidien sont observées. Ainsi, une mise en œuvre plus précoce de ces programmes et le développement des connaissances en matière de remédiation cognitive par le biais de la recherche doivent être menés. Il reste nécessaire de continuer à évaluer l'impact et le bénéfice de tels programmes, à travers des études de puissance plus importante. Afin de mieux comprendre les mécanismes d'action de la remédiation cognitive, la poursuite de travaux en imagerie fonctionnelle semble une piste privilégiée (117). Pour ce faire, une étroite collaboration entre les différents professionnels de santé apparaît indispensable : psychiatres, neuropsychologues, services sanitaires et médico-sociaux...

Dans une optique de prévention encore plus précoce, une des perspectives de la recherche serait de mener d'autres études évaluant l'efficacité des programmes de remédiation cognitive chez des patients à ultra-haut risque de transition psychotique (118), car il a été prouvé que les altérations cognitives existent déjà à ce stade de la maladie (51). Un autre des grands enjeux serait de mieux définir l'évolution des patients ayant présenté un premier épisode psychotique pour mieux en adapter ces programmes. Enfin, il serait également intéressant d'explorer l'impact d'autres techniques de soins tels que la TCC et les autres types de psychothérapies chez les patients ayant souffert d'un premier épisode psychotique, afin de prévenir la rechute et de leur garantir un meilleur rétablissement.

## **5 Tableau des figures**

**Figure 1** : Flow chart des articles retenus pour la revue de la littérature

**Figure 2** : Répartition des publications par type d'étude

**Figure 3** : Répartition des publications par continent

**Figure 4** : Localisation géographique des études

### **Liste des tableaux**

Tableau 1 **Description des programmes de remédiation retrouvés dans les études incluses dans la revue de la littérature**

Tableau 2 **Descriptif des essais contrôlés randomisés et non randomisés**

Tableau 3 **Descriptif des études pilotes**

Tableau 4 **Descriptif des études de faisabilité**

Tableau 5 **Descriptif des protocoles d'études**

## 6 Bibliographie

- 1 Goyet V, Duboc C, Voisin G, *et al.* Enjeux et outils de la réhabilitation en psychiatrie. *L'Évolution Psychiatr* 2013; **78**: 3–19.
- 2 Virk S, Williams T, Brunsdon R, Suh F, Morrow A. Cognitive remediation of attention deficits following acquired brain injury: A systematic review and meta-analysis. *NeuroRehabilitation* 2015; **36**: 367–77.
- 3 Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS, *et al.* Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology* 1997; **11**: 437–46.
- 4 Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A Meta-Analysis of Cognitive Remediation for Schizophrenia: Methodology and Effect Sizes. *Am J Psychiatry* 2011; **168**: 472–85.
- 5 McCleery A, Ventura J, Kern RS, *et al.* Functioning in First-Episode Schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment. *Schizophr Res* 2014; **157**: 33–9.
- 6 Lecardeur L, Meunier-Cussac S, Dollfus S. Troubles cognitifs des sujets présentant un premier épisode psychotique et à haut risque de transition vers la psychose : du repérage à la prise en charge. *L'Encéphale* 2013; **39**: S64–71.
- 7 Erlenmeyer-Kimling L, Squires-Wheeler E, Adamo UH, *et al.* The New York High-Risk Project. *Arch Gen Psychiatry* 1995; **52**: 857–65.
- 8 Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A, Lönnqvist JK. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res* 2003; **60**: 239–58.
- 9 Ayalon M, Merom H. The Teacher Interview. *Schizophr Bull* 1985; **11**: 117–20.
- 10 Garnezy N, Devine V. Project Competence: The Minnesota studies of children vulnerable to psychopathology. In: Children at risk for schizophrenia: A longitudinal perspective. New York, NY, US: Cambridge University Press, 1984: 289–303.
- 11 Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 1996; **22**: 353–70.
- 12 Häfner H. Onset and early course as determinants of the further course of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000; : 44–8.
- 13 Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992; **149**: 1183–8.
- 14 Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, *et al.* Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; **39**: 96471.

- 15 Krebs M-O, Magaud E, Willard D, *et al.* Évaluation des états mentaux à risque de transition psychotique : validation de la version française de la CAARMS. *L'Encéphale* 2014; **40**: 447–56.
- 16 Müller H, Laier S, Bechdolf A. Evidence-based psychotherapy for the prevention and treatment of first-episode psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014; **264**: 17–25.
- 17 Yung AR, Nelson B. The ultra-high risk concept-a review. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* 2013; **58**: 5–12.
- 18 Breetvelt EJ, Boks MPM, Numans ME, *et al.* Schizophrenia risk factors constitute general risk factors for psychiatric symptoms in the population. *Schizophr Res* 2010; **120**: 184–90.
- 19 Chen L, Selvendra A, Stewart A, Castle D. Risk factors in early and late onset schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2018; **80**: 155–62.
- 20 Tournier M. Premiers épisodes psychotiques : actualités cliniques et épidémiologiques. *L'Encéphale* 2013; **39**: S74–8.
- 21 Piskulic D, Addington J, Cadenhead KS, *et al.* Negative symptoms in individuals at clinical high risk of psychosis. *Psychiatry Res* 2012; **196**: 220–4.
- 22 Rasic D, Hajek T, Alda M, Uher R. Risk of Mental Illness in Offspring of Parents With Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Family High-Risk Studies. *Schizophr Bull* 2014; **40**: 28–38.
- 23 Akal B, Doğan O. Şizofrenide Potansiyel Risk Etkenleri. *Nöro Psikiyatri Arş* 2011; **48**: 1–1.
- 24 Scherr M, Hamann M, Schwerthöffer D, *et al.* Environmental risk factors and their impact on the age of onset of schizophrenia: Comparing familial to non-familial schizophrenia. *Nord J Psychiatry* 2012; **66**: 107–14.
- 25 DeVylder JE, Oh HY. A Systematic Review of the Familial Co-Aggregation of Schizophrenia With Non-Psychotic Disorders. *Soc Work Ment Health* 2014; **12**: 280–301.
- 26 Vilain J, Galliot A-M, Durand-Roger J, *et al.* Les facteurs de risque environnementaux de la schizophrénie. *L'Encéphale* 2013; **39**: 19–28.
- 27 Laurens KR, Luo L, Matheson SL, *et al.* Common or distinct pathways to psychosis? A systematic review of evidence from prospective studies for developmental risk factors and antecedents of the schizophrenia spectrum disorders and affective psychoses. *BMC Psychiatry* 2015; **15**. DOI:10.1186/s12888-015-0562-2.
- 28 Liu CH, Keshavan MS, Tronick E, Seidman LJ. Perinatal Risks and Childhood Premorbid Indicators of Later Psychosis: Next Steps for Early Psychosocial Interventions. *Schizophr Bull* 2015; **41**: 801–16.

- 29 Bühler B. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse — a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophr Res* 2002; **54**: 243–51.
- 30 Valmaggia LR, Day FL, Jones C, *et al.* Cannabis use and transition to psychosis in people at ultra-high risk. *Psychol Med* 2014; **44**: 2503–12.
- 31 Pruessner M, Iyer SN, Faridi K, Joobor R, Malla AK. Stress and protective factors in individuals at ultra-high risk for psychosis, first episode psychosis and healthy controls. *Schizophr Res* 2011; **129**: 29–35.
- 32 Krebs M-O, Canceil O. Détection précoce des troubles psychotiques : enjeux de la mise en place d'un réseau de soins. *Rev Francaise Aff Soc* 2004; : 91–102.
- 33 Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis : Second Edition Updated June 2016. - Version details. Trove. <https://trove.nla.gov.au/version/229631412> (accessed April 13, 2020).
- 34 Rajji TK, Miranda D, Mulsant BH. Cognition, Function, and Disability in Patients With Schizophrenia: A Review of Longitudinal Studies. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* 2014; **59**: 13–7.
- 35 Schubert KO, Clark SR, Baune BT. The use of clinical and biological characteristics to predict outcome following First Episode Psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2015; **49**: 24–35.
- 36 Register-Brown K, Hong LE. Reliability and validity of methods for measuring the duration of untreated psychosis: a quantitative review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2014; **160**: 20–6.
- 37 Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2014; **205**: 88–94.
- 38 Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in First-Episode Schizophrenia: A Critical Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 2005; **162**: 1785–804.
- 39 Wyatt RJ, Damiani LM, Henter ID. First-episode schizophrenia. Early intervention and medication discontinuation in the context of course and treatment. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; **172**: 77–83.
- 40 Altamura AC, Bassetti R, Sassella F, Salvadori D, Mundo E. Duration of untreated psychosis as a predictor of outcome in first-episode schizophrenia: a retrospective study. *Schizophr Res* 2001; **52**: 29–36.
- 41 Strakowski SM, Keck PE, McElroy SL, Lonczak HS, West SA. Chronology of comorbid and principal syndromes in first-episode psychosis. *Compr Psychiatry* 1995; **36**: 106–12.
- 42 Johnstone EC, Crow TJ, Johnson AL, MacMillan JF. The Northwick Park Study of first episodes of schizophrenia. I. Presentation of the illness and problems relating to admission. *Br*

*J Psychiatry J Ment Sci* 1986; **148**: 115–20.

43 Souaiby L, Gaillard R, Krebs M-O. Durée de psychose non traitée : état des lieux et analyse critique. *L'Encéphale* 2016; **42**: 361–6.

44 [guide\\_ald23\\_schizophr\\_juin\\_07.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf). [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide\\_ald23\\_schizophr\\_juin\\_07.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf) (accessed April 13, 2020).

45 Overview | Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178> (accessed April 13, 2020).

46 Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Mashile M, Fusar-Poli P. Long-acting injectable antipsychotics in early psychosis: a literature review. *Early Interv Psychiatry* 2013; **7**: 247–54.

47 Krebs M-O, Lejuste F, Martinez G. Prise en charge spécifique des premiers épisodes psychotiques. *L'Encéphale* 2018; **44**: S17–20.

48 Conus P, Polari A, Bonsack C. Intervention dans la phase précoce des troubles psychotiques : objectifs et organisation du programme TIPP (Traitement et intervention dans la phase précoce des troubles psychotiques) à Lausanne. *Inf Psychiatr* 2010; **86**: 145–51.

49 Lecomte T. Group CBT for psychosis - A Guidebook for clinicians. 2016.

50 Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: A meta-analytic review. *Neuropsychology* 2009; **23**: 315–36.

51 Kim KR, Park JY, Song D-H, Koo HK, An SK. Neurocognitive performance in subjects at ultrahigh risk for schizophrenia: a comparison with first-episode schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2011; **52**: 33–40.

52 Eastvold AD, Heaton RK, Cadenhead KS. Neurocognitive Deficits in the (Putative) Prodrome and First Episode of Psychosis. *Schizophr Res* 2007; **93**: 266–77.

53 Bora E, Yalincetin B, Akdede BB, Alptekin K. Duration of untreated psychosis and neurocognition in first-episode psychosis: A meta-analysis. *Schizophr Res* 2018; **193**: 3–10.

54 Anderson KK, Rodrigues M, Mann K, *et al.* Minimal evidence that untreated psychosis damages brain structures: A systematic review. *Schizophr Res* 2015; **162**: 222–33.

55 Allott K, Fraguas D, Bartholomeusz CF, *et al.* Duration of untreated psychosis and neurocognitive functioning in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2018; **48**: 1592–607.

56 On ZX, Cotton S, Farhall J, Killackey E, Allott K. Relationship between duration of untreated psychosis and neurocognition and social cognition in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2016; **176**: 529–32.

57 Péneau E, Franck N. Remédiation cognitive dans la schizophrénie et les troubles apparentés en pratique quotidienne. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr* 2015; **173**: 279–93.

- 58 Raffard S, Gely-Nargeot M-C, Capdevielle D, Bayard S, Boulenger J-P. Potentiel d'apprentissage et revalidation cognitive dans la schizophrénie. */data/revues/00137006/v35i4/S001370060800211X/* 2009; published online Sept 16. <https://www.em-consulte.com/en/article/225888> (accessed April 6, 2020).
- 59 Franck N, Demily C. Améliorer le pronostic fonctionnel de la schizophrénie avec la remédiation cognitive. *Wwwem-Premiumcomdatarevues07554982v44i3S0755498214005879* 2015; published online March 13. <https://www-em-premium-com.docelec.u-bordeaux.fr/article/961496/resultatrecherche/5> (accessed April 6, 2020).
- 60 McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, McHugo GJ, Mueser KT. A Meta-Analysis of Cognitive Remediation in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007; **164**: 1791–802.
- 61 Kurtz MM, Richardson CL. Social Cognitive Training for Schizophrenia: A Meta-Analytic Investigation of Controlled Research. *Schizophr Bull* 2012; **38**: 1092–104.
- 62 Medalia A, Choi J. Cognitive Remediation in Schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 2009; **19**: 353–64.
- 63 Wykes T, Newton E, Landau S, Rice C, Thompson N, Frangou S. Cognitive remediation therapy (CRT) for young early onset patients with schizophrenia: An exploratory randomized controlled trial. *Schizophr Res* 2007; **94**: 221–30.
- 64 Vita A, Deste G, De Peri L, *et al.* Predictors of cognitive and functional improvement and normalization after cognitive remediation in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2013; **150**: 51–7.
- 65 Kontis D, Huddy V, Reeder C, Landau S, Wykes T. Effects of Age and Cognitive Reserve on Cognitive Remediation Therapy Outcome in Patients With Schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; **21**: 218–30.
- 66 Fiszdon JM, Cardenas AS, Bryson GJ, Bell MD. Predictors of Remediation Success on a Trained Memory Task: *J Nerv Ment Dis* 2005; **193**: 602–8.
- 67 Medalia A, Richardson R. What predicts a good response to cognitive remediation interventions? *Schizophr Bull* 2005; **31**: 942–53.
- 68 Bowie CR, Grossman M, Gupta M, Oyewumi LK, Harvey PD. Cognitive remediation in schizophrenia: efficacy and effectiveness in patients with early versus long-term course of illness. *Early Interv Psychiatry* 2014; **8**: 32–8.
- 69 Action-based Cognitive Remediation for First Episode Psychosis - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03814122> (accessed March 5, 2020).
- 70 Allott KA, Killackey E, Sun P, Brewer WJ, Velligan DI. Feasibility and acceptability of cognitive adaptation training for first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2016; **10**: 476–84.



- 71 Allott KA, Killackey E, Sun P, Brewer WJ, Velligan DI. Improving vocational outcomes in first-episode psychosis by addressing cognitive impairments using Cognitive Adaptation Training. *Work* 2017; **56**: 581–9.
- 72 Herman Y, Shireen H, Bromley S, Yiu N, Granholm E. Cognitive-behavioural social skills training for first-episode psychosis: a feasibility study. *Early Interv Psychiatry* 2018; **12**: 863–8.
- 73 Eack SM, Hogarty GE, Cooley SJ, *et al.* Cognitive Enhancement Therapy for Early Course Schizophrenia: Effects of a Two-Year Randomized Controlled Trial. *Psychiatr Serv Wash DC* 2009; **60**: 1468–76.
- 74 Drake RJ, Day CJ, Picucci R, *et al.* A naturalistic, randomized, controlled trial combining cognitive remediation with cognitive-behavioural therapy after first-episode non-affective psychosis. *Psychol Med* 2014; **44**: 1889–99.
- 75 Wykes T, Joyce E, Velikonja T, *et al.* The CIRCuiTS study (Implementation of cognitive remediation in early intervention services): protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2018; **19**. DOI:10.1186/s13063-018-2553-3.
- 76 Moura BM, Avila A, Chendo I, *et al.* Facilitating the Delivery of Cognitive Remediation in First-Episode Psychosis: Pilot Study of a Home-Delivered Web-Based Intervention. *J Nerv Ment Dis* 2019; **207**: 951–7.
- 77 Gopal YV, Variend H. First-episode schizophrenia: review of cognitive deficits and cognitive remediation. *Adv Psychiatr Treat* 2005; **11**: 38–44.
- 78 Breitborde NJK, Woolverton C, Dawson SC, *et al.* Meta-cognitive skills training enhances computerized cognitive remediation outcomes among individuals with first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2017; **11**: 244–9.
- 79 Vidailhet P. Premier épisode psychotique, troubles cognitifs et remédiation. *L'Encéphale* 2013; **39**: S83–92.
- 80 Vesterager L, Christensen T, Olsen B, *et al.* Cognitive training plus a comprehensive psychosocial programme (OPUS) versus the comprehensive psychosocial programme alone for patients with first-episode schizophrenia (the NEUROCOM trial): A study protocol for a centrally randomised, observer-blinded multi-centre clinical trial. *Trials* 2011; **12**: 35.
- 81 Christensen TØ, Vesterager L, Krarup G, *et al.* Cognitive remediation combined with an early intervention service in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2014; **130**: 300–10.
- 82 Fernandez-Gonzalo S, Turon M, Jodar M, *et al.* A new computerized cognitive and social cognition training specifically designed for patients with schizophrenia/schizoaffective disorder in early stages of illness: A pilot study. *Psychiatry Res* 2015; **228**: 501–9.
- 83 Garcia-Fernandez L, Cabot-Ivorra N, Rodriguez-Garcia V, *et al.* Computerized cognitive remediation therapy, REHACOM, in first episode of schizophrenia: a randomized controlled trial. *Psychiatry Res* 2019; **281**. DOI:10.1016/j.psychres.2019.112563.

- 84 Bartholomeusz CF, Allott K, Killackey E, Liu P, Wood SJ, Thompson A. Social cognition training as an intervention for improving functional outcome in first-episode psychosis: a feasibility study. *Early Interv Psychiatry* 2013; **7**: 421–6.
- 85 Saleem MM, Harte MK, Marshall KM, Scally A, Brewin A, Neill JC. Positive effects of a novel cognitive remediation computer game (X-Cog) in first episode psychosis: a pilot study. *Psychosis* 2014; **6**: 215–9.
- 86 Puig O, Penadés R, Baeza I, *et al.* Cognitive Remediation Therapy in Adolescents With Early-Onset Schizophrenia: A Randomized Controlled Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; **53**: 859–68.
- 87 Ventura J, Subotnik KL, Gretchen-Doorly D, *et al.* Cognitive Remediation Can Improve Negative Symptoms and Social Functioning in First-Episode Schizophrenia: A Randomized Controlled Trial. *Schizophr Res* 2019; **203**: 24–31.
- 88 Mendella PD, Burton CZ, Tasca GA, Roy P, St. Louis L, Twamley EW. Compensatory cognitive training for people with first-episode schizophrenia: Results from a pilot randomized controlled trial. *Schizophr Res* 2015; **162**: 108–11.
- 89 Cognitive Remediation for First Episode of Psychosis Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01967420> (accessed March 5, 2020).
- 90 ISRCTN17220814. The efficacy of cognitive remediation on processing speed in patients with first episode psychosis. <http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17220814> 2019; published online March 31. DOI:10.1002/central/CN-01884543.
- 91 Breitborde NJ, Moreno FA, Mai-Dixon N, *et al.* Multifamily Group Psychoeducation and Cognitive Remediation for First-Episode Psychosis: A Randomized Controlled Trial. *BMC Psychiatry* 2011; **11**: 9.
- 92 Hogarty GE, Flesher S, Ulrich R, *et al.* Cognitive Enhancement Therapy for Schizophrenia: Effects of a 2-Year Randomized Trial on Cognition and Behavior. *Arch Gen Psychiatry* 2004; **61**: 866–76.
- 93 Eack SM, Greenwald DP, Hogarty SS, Keshavan MS. One-year durability of the effects of cognitive enhancement therapy on functional outcome in early schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; **120**: 210–6.
- 94 Koren D, Seidman LJ, Goldsmith M, Harvey PD. Real-World Cognitive—and Metacognitive—Dysfunction in Schizophrenia: A New Approach for Measuring (and Remediating) More “Right Stuff”. *Schizophr Bull* 2006; **32**: 310–26.
- 95 Cella M, Preti A, Edwards C, Dow T, Wykes T. Cognitive remediation for negative symptoms of schizophrenia: A network meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2017; **52**: 43–51.
- 96 Revell ER, Neill JC, Harte M, Khan Z, Drake RJ. A systematic review and meta-analysis

- of cognitive remediation in early schizophrenia. *Schizophr Res* 2015; **168**: 213–22.
- 97 Fernández E, Bringas ML, Salazar S, Rodríguez D, García ME, Torres M. Clinical impact of RehaCom software for Cognitive Rehabilitation of patients with acquired brain injury. *MEDICC Rev* 2012; **14**: 32–5.
- 98 d’Amato T, Bation R, Cochet A, *et al.* A randomized, controlled trial of computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; **125**: 284–90.
- 99 Penn DL, Roberts DL, Combs D, Sterne A. Best practices: The development of the Social Cognition and Interaction Training program for schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatr Serv Wash DC* 2007; **58**: 449–51.
- 100 Combs DR, Adams SD, Penn DL, Roberts D, Tiegreen J, Stem P. Social Cognition and Interaction Training (SCIT) for inpatients with schizophrenia spectrum disorders: Preliminary findings. *Schizophr Res* 2007; **91**: 112–6.
- 101 Velligan DI, Bow-Thomas CC, Huntzinger C, *et al.* Randomized controlled trial of the use of compensatory strategies to enhance adaptive functioning in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; **157**: 1317–23.
- 102 Quee PJ, Schneider H, van Slogteren S, Wiersma D, Bruggeman R, Velligan DI. Cognitive Adaptation Training Provided to Chronically Hospitalized Patients with Schizophrenia in The Netherlands: Two Case Reports. *Case Rep Psychiatry* 2012; **2012**. DOI:10.1155/2012/596162.
- 103 Granholm E, McQuaid JR, McClure FS, *et al.* A Randomized, Controlled Trial of Cognitive Behavioral Social Skills Training for Middle-Aged and Older Outpatients With Chronic Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005; **162**: 520–9.
- 104 Franck N. Quels programmes de remédiation cognitive pour le premier épisode psychotique ? *L’Encéphale* 2010; **36**: S58–65.
- 105 Fernández ÓV, Giráldez SL, Sáiz AG, García AO, Sánchez MA, Pérez AMG. INTEGRATED PSYCHOLOGICAL TREATMENT FOR SCHIZOPHRENIC PATIENTS. . *NUMBER*; **3**: 12.
- 106 Wykes T, Reeder C, Williams C, Corner J, Rice C, Everitt B. Are the effects of cognitive remediation therapy (CRT) durable? Results from an exploratory trial in schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; **61**: 163–74.
- 107 Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; **13**: 261–76.
- 108 Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale: *Psychol Rep* 2016; published online Aug 31. DOI:10.2466/pr0.1962.10.3.799.
- 109 Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1990; **3**: 247–51.

- 110 Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, *et al.* The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* 2008; **165**: 203–13.
- 111 Kern RS, Nuechterlein KH, Green MF, *et al.* The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization. *Am J Psychiatry* 2008; **165**: 214–20.
- 112 Levaux M-N, Potvin S, Sepehry AA, Sablier J, Mendrek A, Stip E. Computerized assessment of cognition in schizophrenia: promises and pitfalls of CANTAB. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* 2007; **22**: 104–15.
- 113 Lee EHM, Hui CLM, Chan KPK, *et al.* The role of symptoms and insight in mediating cognition and functioning in first episode psychosis. *Schizophr Res* 2019; **206**: 251–6.
- 114 Miller R, Mason SE. Cognitive enhancement therapy: A therapeutic treatment strategy for first-episode schizophrenia patients. *Bull Menninger Clin* 2004; **68**: 213–30.
- 115 Ikezawa S, Mogami T, Hayami Y, *et al.* The pilot study of a Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation for patients with schizophrenia in Japan. *Psychiatry Res* 2012; **195**: 107–10.
- 116 Urben S, Pihet S, Jaugey L, Halfon O, Holzer L. Computer-assisted cognitive remediation in adolescents with psychosis or at risk for psychosis: a 6-month follow-up. *Acta Neuropsychiatr* 2012; **24**: 328–35.
- 117 Eack SM, Hogarty GE, Cho RY, *et al.* Neuroprotective effects of cognitive enhancement therapy against gray matter loss in early schizophrenia: results from a 2-year randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; **67**: 674–82.
- 118 Rauchensteiner S, Kawohl W, Ozgurdal S, *et al.* Test-performance after cognitive training in persons at risk mental state of schizophrenia and patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2011; **185**: 334–9.

## **Serment d'Hippocrate**

“Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque »