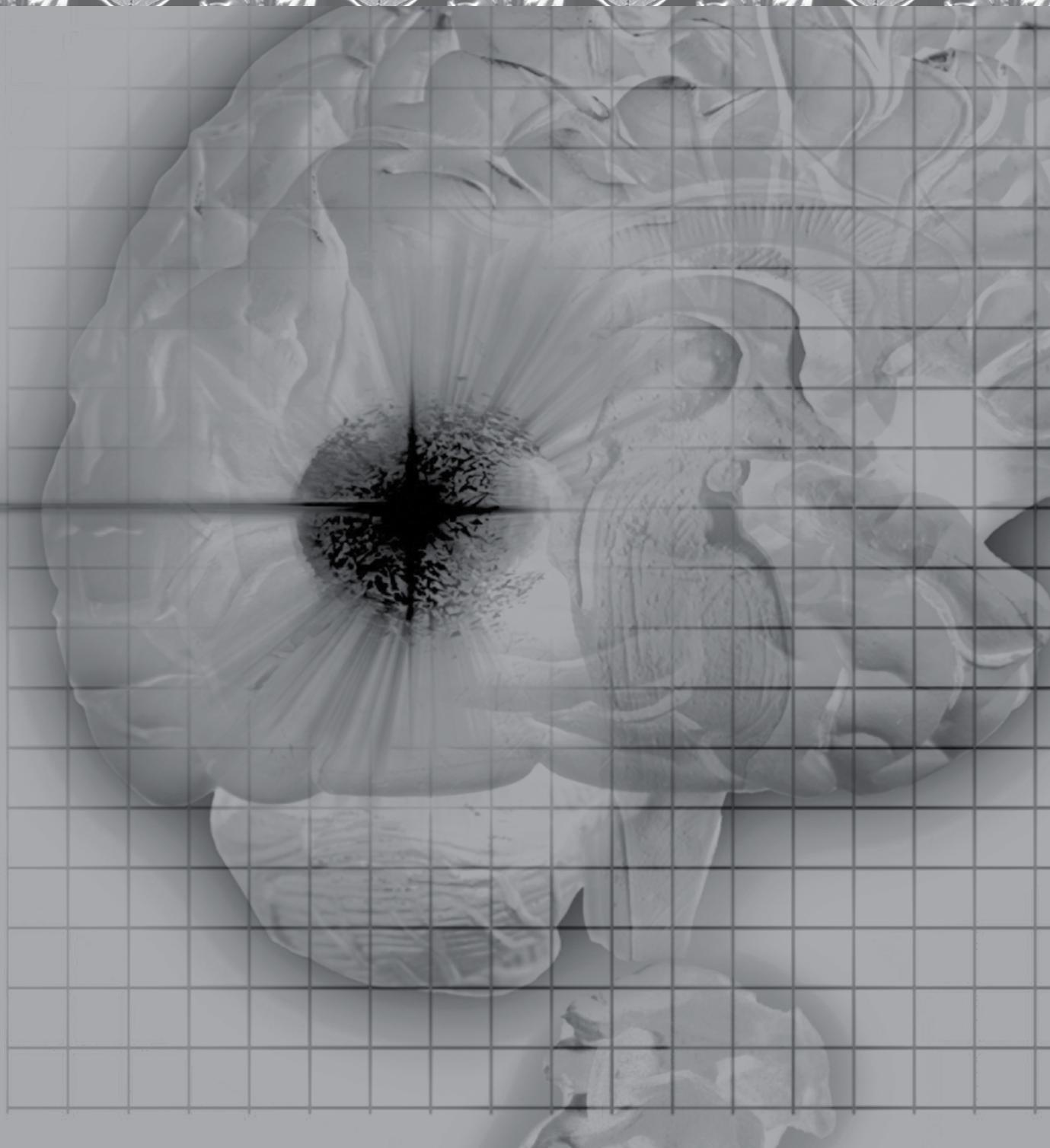
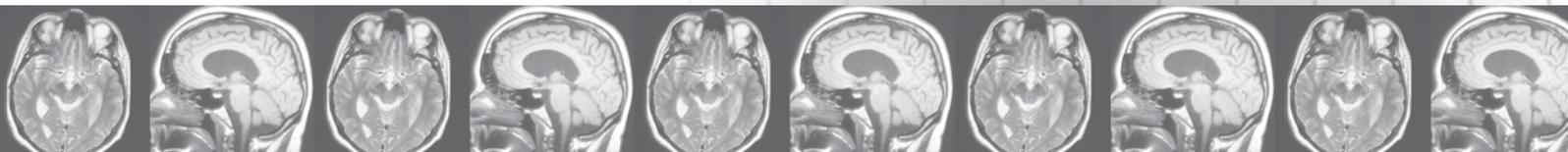


# En quoi le profil neurocognitif des patients schizophrènes et bipolaires est-il différent?

F Vandendriessche, D Lecompte, E De Bleeker, C Mertens, T Dreesen, J Hulselmans, F Janssen, M De Hert, J Peuskens, M Morrens, M Wampers



## Sommaire

1. Introduction	3
2. Les limitations cognitives chez les patients souffrant d'une psychose schizophrénique par rapport à des sujets témoins non malades	3
3. Les limitations cognitives chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire par rapport à des sujets témoins non malades	4
4. Comparaison des limitations cognitives chez les patients schizophrènes et bipolaires	4
5. Peut-on utiliser les déficits cognitifs pour différencier les patients schizophrènes des patients bipolaires?	6
5.1. Différences diagnostiques au niveau de la sévérité des limitations cognitives	6
5.2. Différences cognitives en fonction de la phase de la maladie	7
5.3. La détérioration cognitive précoce	8
5.4. La prévalence des limitations cognitives	8
6. Inclusion des critères cognitifs dans la définition de la psychose schizophrénique dans le DSM-V	8
7. Le DSM-V: statut provisoire (date de parution présumée: 2013)	8
8. La <i>MATRICES Consensus Cognitive Battery</i> (MCCB) et l' <i>International society for bipolar disorders-Battery for assessment of Neurocognition</i> (ISBD-BABC)	9
9. Le traitement des limitations cognitives	10
9.1. Le traitement pharmacologique	10
9.2. La remédiation cognitive	10
10. Conclusion	10

## 1. Introduction

Les limitations cognitives marquées sont très fréquentes chez les patients schizophrènes et elles sont cliniquement significatives, parce qu'elles sont associées à divers aspects des résultats fonctionnels, comme des difficultés dans la résolution de problèmes et l'apprentissage instrumental, des problèmes de fonctionnement social, un succès moindre dans les programmes de réhabilitation psychosociale (Green e.a., 2000) et l'impossibilité de conserver un emploi (Bryson & Bell, 2003). Les déficits cognitifs ont même tendance à mieux prédire un résultat fonctionnel tel qu'une vie autonome et un emploi, par rapport aux symptômes positifs et négatifs (Harvey e.a., 1998). En outre, il existe une relation entre les déficits cognitifs et les résultats d'études d'imagerie structurale et fonctionnelle (Henseler e.a., 2009; Gur & Gur, 2010; Garlinghouse e.a., 2010).

En dépit de l'importance des déficits cognitifs dans le cadre de la psychose schizophrénique, les limitations cognitives ne font pas

partie des critères diagnostiques de la schizophrénie dans le DSM-IV. Le fait que l'inclusion des limitations cognitives en tant que critère diagnostique permette potentiellement de différencier une psychose schizophrénique de troubles bipolaires est un argument supplémentaire fréquemment cité pour encourager l'introduction des critères diagnostiques cognitifs. Toutefois, on ne sait toujours pas clairement si les patients schizophrènes et les patients atteints d'un trouble bipolaire ont effectivement un profil cognitif différent.

## 2. Les limitations cognitives chez les patients souffrant d'une psychose schizophrénique par rapport à des sujets témoins non malades

Les limitations cognitives sont aujourd'hui généralement admises comme l'une des caractéristiques essentielles de la psychose schizophrénique. Dans une première revue quantitative effectuée par Heinrichs et Zakzanis (1998), on a rapporté des limitations

cognitives significatives dans tous les domaines cognitifs, certaines preuves témoignant de limitations très marquées dans le domaine de la mémoire verbale. Une récente méta-analyse de Dickinson e.a. (2007) a combiné les données de 37 études. Ces données portaient sur 1.961 patients schizophrènes et 1.444 sujets témoins non malades. Une partie des résultats de cette méta-analyse est reprise au **Tableau 1**. Les prestations cognitives des patients schizophrènes sont significativement moins bonnes que celles des sujets témoins et ce, dans tous les domaines, avec une moyenne globale de -0,98.

On a cependant constaté une hétérogénéité considérable dans la plupart des domaines cognitifs.

Bien que les limitations cognitives ne fassent pas partie des critères diagnostiques de la schizophrénie dans le DSM-IV, elles sont considérées comme une caractéristique essentielle du tableau clinique.

**Tableau 1: Le fonctionnement cognitif de patients schizophrènes et de patients souffrant d'un trouble bipolaire par rapport à des sujets témoins non malades (d'après Dickinson e.a., 2007 et Mann-Wrobel e.a., 2011).**

	Patients schizophrènes vs sujets témoins non malades (Dickinson e.a., 2007)		Patients bipolaires vs sujets témoins non malades (Mann-Wrobel e.a., 2011)	
	Taille de l'effet	Intervalle de confiance à 95%	Taille de l'effet	Intervalle de confiance à 95%
<b>Vitesse de traitement</b>				
Digit symbol coding	-1,57	-1,66 tot -1,48	-0,76	-0,92 tot -0,59
Trail making A	-0,88	-1,01 tot -0,75	-0,64	-0,78 tot -0,50
Stroop word reading	-0,97	-1,26 tot -0,67	-0,74	-1,08 tot -0,39
<b>Mémoire épisodique</b>				
Word list learning	-1,25	-1,44 tot -1,05	-0,61	-0,75 tot -0,47
Story memory	-1,19	-1,40 tot -0,98	0,73	-1,04 tot -0,42
Story memory delayed	-1,29	-1,51 tot -1,07	-0,96	-1,39 tot -0,53
<b>Fonctionnement exécutif</b>				
WCST categories	-1,0	-1,19 tot -0,81	-0,56	-0,88 tot -0,25
WCST perseverative errors	-0,81	-0,94 tot -0,67	-0,66	-0,96 tot -0,36
Trail making B	-0,92	-1,02 tot -0,82	-0,80	-1,01 tot -0,60
Stroop Color-word condition	-0,99	-1,26 tot -0,72	-0,71	-0,94 tot -0,49
<b>Mémoire de travail</b>				
Digit span forward	-0,73	-1,08 tot -0,36	-0,40	-0,63 tot -0,17
Digit span backward	-0,86	-1,14 tot -0,59	-0,81	-1,28 tot -0,36
Digit span Total	-0,71	-0,82 tot -0,59	-0,84	-1,03 tot -0,26
<b>Fluence</b>				
Category fluency	-1,41	-1,62 tot -1,19	-0,58	-0,88 tot -0,28
Letter fluency	-0,83	-0,95 tot -0,71	-0,55	-0,69 tot -0,41
<b>Aptitudes intellectuelles/verbales</b>				
Vocabulary	-0,90	-1,15 tot -0,65	-0,09	-0,37 tot 0,18
WRAT of NART reading	-0,59	-0,81 tot -0,37	-0,14	-0,37 tot 0,09
<b>Résolution perceptuelle/de problèmes</b>				
Block design	-0,84	-1,06 tot -0,61	-0,43	-0,77 tot -0,09

Note: Le Tableau 1 ne reprend que les résultats des tests neuropsychologiques utilisés tant dans l'étude de Dickinson e.a. (2007) que dans l'étude de Mann-Wrobel e.a. (2011).

### 3. Les limitations cognitives chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire par rapport à des sujets témoins non malades

Des preuves croissantes indiquent que le point de vue de Kraepelin – qui affirme que, contrairement aux patients schizophrènes, les patients bipolaires ne présentent pas de détérioration cognitive – n'est pas défendable. Bon nombre d'études indiquent effectivement que le fonctionnement neuropsychologique des patients bipolaires est sérieusement moins bon que celui des sujets témoins et ce, même lors de la phase euthymique. Récemment, un certain nombre de méta-analyses ont examiné le fonctionnement cognitif de patients bipolaires pendant la phase euthymique. Le fait de se cibler sur cette phase met l'accent sur les limitations les plus stables, qui sont relativement peu influencées par la symptomatologie aiguë. La méta-analyse de Mann-Wrobel e.a. (2011) indique qu'au cours de la phase euthymique, les patients bipolaires obtiennent de moins bons résultats que les sujets témoins non malades, dans pratiquement tous les domaines cognitifs et les tests, plus précisément avec une taille d'effet moyenne globale de -0,60. Les tailles d'effet dans les différents domaines cognitifs étaient modérées à grandes (-0,46 à -0,71). Ce n'est que sur le plan du vocabulaire et de la lecture de mots qu'on n'a pas observé de différence entre les sujets témoins et les patients bipolaires. On peut dès lors conclure que, durant la phase euthymique, les patients bipolaires présentent une limitation aspécifique généralisée du fonctionnement neurocognitif par rapport aux sujets témoins. Cette conclusion concorde avec les résultats de méta-analyses précédentes (Torres e.a., 2007; Bora e.a., 2009a; Arts e.a., 2008; Robinson e.a., 2006a; Kurtz e.a., 2009). Tout comme dans des méta-analyses précédentes, Mann-Wrobel e.a. (2011) ont également observé une hétérogénéité statistiquement significative dans la plupart des domaines cognitifs. Les résultats d'une méta-régression ont indiqué que le sexe n'influait pas le fonctionnement neurocognitif différentiel et que les limitations neurocognitives diminuaient au fur et à mesure que le niveau d'instruction augmentait. Contrairement à ce qu'on escomptait, l'âge et la durée de la maladie étaient négativement corrélés avec les limitations neurocognitives.

### 4. Comparaison des limitations cognitives chez les patients schizophrènes et bipolaires

Les études citées jusqu'à présent indiquent que le fonctionnement cognitif est non seulement perturbé chez les patients schizophrènes, mais que les patients bipolaires présentent également très souvent des limitations co-

**Tableau 2: Différences de résultats aux tests cognitifs entre les patients souffrant de psychose schizophrénique et les patients souffrant d'un trouble bipolaire (d'après Krabbendam e.a. 2005).**

	Taille d'effet	Intervalle de confiance à 95%	Statistique q	Valeur p de la statistique q
Fluence verbale	-0,63	-0,85 tot -0,40	22,3	0,01
Mémoire de travail verbale	-0,60	-1,07 tot -0,12	38	< 0,0001
Contrôle exécutif	-0,55	-0,91 tot -0,19	52,5	< 0,0001
Mémoire visuelle (différée)	-0,51	-0,76 tot -0,25	3,8	0,28
Rapidité mentale	-0,50	-0,89 tot -0,10	70,5	< 0,0001
Mémoire verbale (immédiate)	-0,43	-0,63 tot -0,23	11,6	0,17
QI	-0,36	-0,71 tot -0,01	13,6	0,03
Mémoire verbale (différée)	-0,34	-0,53 tot -0,16	3,6	0,73
Conceptualisation	-0,34	-0,57 tot -0,11	51,0	< 0,0001
Mémoire visuelle (immédiate)	-0,26	-0,64 tot 0,12	11,9	0,02
Motricité fine	-0,06	-0,27 tot 0,16	3,0	0,39

gnitives, même pendant la phase euthymique. La similitude éventuelle des types de déficits cognitifs dans les deux groupes diagnostiques fait encore l'objet de discussions. Certains auteurs affirment que les patients bipolaires en rémission obtiennent des résultats nettement meilleurs que les patients schizophrènes stables (Goldberg, 1999; Quraishi & Frangou, 2002) et que le profil cognitif des patients bipolaires est caractérisé par des déficits sélectifs (par ex. sur le plan du traitement visuel) et non par un déficit généralisé, comme chez les patients schizophrènes (Goldberg, 1999; Green e.a., 1994). D'autres soulignent que le profil cognitif observé dans les deux groupes diagnostiques est caractérisé par un déficit assez global, bien qu'il puisse exister des différences quantitatives entre les groupes (Hoff e.a., 1990; Krabbendam e.a., 2000; Martinez-Aran e.a., 2004).

Krabbendam e.a. (2005) ont effectué une méta-analyse de 31 études lors desquelles les prestations cognitives de patients schizophrènes et bipolaires ont été comparées à l'aide de mesures cognitives standardisées (**Tableau 2**).

Le fonctionnement cognitif est perturbé, non seulement chez les patients schizophrènes, mais aussi – dans une moindre mesure – chez les patients bipolaires.

Toutes les tailles d'effet (TE) allaient dans le même sens et indiquaient de moins bons résultats chez les patients schizophrènes par rapport aux patients bipolaires. Selon la nomenclature de Cohen, les tailles d'effet de la fluence verbale, de la mémoire de travail verbale, de la rapidité mentale, du contrôle exécutif, de la mémoire verbale immédiate,

de la mémoire visuelle différée et du QI peuvent être considérées comme modérées. Les tailles d'effet pour la conceptualisation et la mémoire verbale différée peuvent être considérées comme petites à modérées. Pour deux domaines cognitifs, en l'occurrence la mémoire visuelle immédiate et les aptitudes motrices fines, on n'a pas trouvé de taille d'effet significative.

Pour la plupart des domaines cognitifs, la statistique q significative indique l'existence d'une hétérogénéité considérable entre les résultats des différentes études au sein d'un domaine. Selon Krabbendam e.a., cette hétérogénéité s'explique peut-être partiellement par le biais de différences au niveau de la sévérité de la psychopathologie des patients inclus, d'une part, et de la solidité méthodologique des études, d'autre part.

Deux sous-analyses ont été effectuées pour évaluer ceci. Une première sous-analyse n'a porté que sur les études ayant inclus des patients en rémission. Une deuxième sous-analyse n'a évalué que les études comparant des patients bipolaires et schizophrènes égaux sur le plan d'un certain nombre de variables démographiques ou de caractéristiques de la maladie. Ces limitations ont réduit le nombre d'études utilisables, ce qui explique que les analyses n'ont pas été répétées pour tous les domaines cognitifs, mais uniquement pour la conceptualisation.

Si on considérait exclusivement les patients en rémission, les patients schizophrènes obtenaient de moins bons résultats que les patients bipolaires, sur le plan de la conceptualisation ( $d = 0,49$ ; IC95%: 0,28-0,70). On n'observe à présent plus d'hétérogénéité significative entre les études.

Si on comparait les deux groupes diagnostiques, égaux sur le plan des caractéristiques de

la maladie, les patients schizophrènes se révélaient à nouveau moins bons que les patients bipolaires, sur le plan de la conceptualisation ( $d = 0,49$ ; IC95%: 0,31-0,67). On a observé un résultat comparable lorsqu'on n'a analysé que les études évaluant les deux groupes diagnostiques sur le plan de l'âge et du niveau d'instruction ( $d = 0,5$ ; IC95%: 0,29-0,71). Dans les deux cas, il n'existait plus d'hétérogénéité entre les études.

Bora e.a. (2009b) ont également effectué une méta-analyse lors de laquelle ils ont comparé le fonctionnement cognitif de patients souffrant de schizophrénie, de troubles schizo-affectifs et de troubles bipolaires associés à des caractéristiques psychotiques. En outre, ils ont évalué l'influence de variables cliniques et démographiques sur d'éventuelles différences de groupes. Lorsqu'on a comparé les patients schizophrènes par rapport au groupe total de patients souffrant d'un trouble affectif (schizo-affectif ou bipolaire avec des caractéristiques psychotiques), on a constaté qu'ils obtenaient des résultats significativement moins bons sur le plan de la mémoire verbale, du QI, de la mémoire de travail verbale, du *Trail making B* et du *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST). On n'a pas noté de différences significatives sur le plan de la mémoire visuelle, de l'attention, de la mémoire de travail spatiale, de la rapidité mentale et des tâches de fluence, bien que, dans ces deux derniers cas, on ait

Les différences au niveau du fonctionnement cognitif entre les patients schizophrènes et les patients souffrant d'un trouble affectif pourraient être imputables à une proportion plus élevée de patients du sexe masculin, à des symptômes négatifs plus sévères et à un âge plus jeune au début de la maladie dans le premier groupe.

observé une tendance en faveur de moins bonnes prestations dans le groupe schizophrène. À nouveau, il existait beaucoup d'hétérogénéité entre les études. Une métarégression a indiqué que les différences entre les patients schizophrènes et les patients souffrant d'un trouble affectif étaient déterminées par une proportion plus élevée de patients du sexe masculin, des symptômes négatifs plus sévères et un âge plus jeune au début de la maladie chez les patients schizophrènes. Lorsqu'on considérait séparément le type de limitations cognitives des patients schizophrènes par rapport aux patients schizo-affectifs ou aux patients souffrant de psychose affective, l'ordre de grandeur des résultats des deux comparaisons était similaire, les patients schizophrènes obtenant chaque fois de moins bons résultats (voir **Tableau 3**).

Bora e.a. (2009b) concluent que les patients schizophrènes obtiennent de moins bons résultats cognitifs que les patients souffrant d'un trouble schizo-affectif/d'une psychose affective,

mais que les différences sont minimes. En outre, une part considérable des différences entre les groupes et de l'hétérogénéité des observations au sein d'un domaine cognitif s'expliquait par les études dans lesquelles le groupe schizophrène incluait davantage de patients masculins, par rapport au groupe schizo-affectif/psychose affective. Un plus grand nombre de symptômes négatifs et un début plus précoce de l'affection dans la population schizophrène entraînaient également de plus grandes différences entre les groupes diagnostiques.

Par rapport aux résultats de Krabbendam e.a. (2005), les tailles d'effet dans l'étude de Bora e.a. (2009b) sont deux fois moins grandes. Pour Bora e.a., le fait qu'ils n'ont pas inclus de patients bipolaires non psychotiques, ni de patients dépressifs dans leur méta-analyse peut – au moins partiellement – expliquer pourquoi leurs résultats divergent de ceux de Krabbendam e.a. (2005). Le nombre limité d'études dans lesquelles on a examiné l'influence des symptômes psychotiques sur le fonctionnement cognitif de patients souffrant d'un trouble bipolaire fournit cependant des résultats inconstants. Plusieurs investigateurs n'ont pas trouvé de différences au niveau du fonctionnement cognitif de patients bipolaires euthymiques ayant ou non un antécédent d'épisodes psychotiques (Altshuler e.a., 2004; Donaldson e.a., 2003; Frangour e.a., 2005; Goldberg e.a., 1995;

**Tableau 3: Comparaison du fonctionnement cognitif de patients schizophrènes par rapport au fonctionnement cognitif de patients souffrant de psychose affective ou d'un trouble schizo-affectif (Bora e.a., 2009b).**

Test cognitif	Groupe de comparaison	Taille d'effet (d de Cohen)	Intervalle de confiance à 95%	p	Test Q
<b>Fluence</b>					
	Psychose affective	-0,29	-0,59 tot 0,01	0,06	0,001
	Trouble schizo-affectif	-0,32	-0,64 tot 0,0	0,05	0,15
<b>Mémoire verbale</b>					
	Psychose affective	-0,36	-0,69 tot -0,03	0,03	0,001
	Trouble schizo-affectif	-0,23	-0,44 tot -0,02	0,03	0,24
<b>Trail making B</b>					
	Psychose affective	-0,27	-0,52 tot -0,01	0,04	0,009
	Trouble schizo-affectif	-0,17	-0,49 tot 0,15	0,30	0,24
<b>Wisconsin Card Sorting Test</b>					
	Psychose affective	-0,30	-0,50 tot -0,10	0,004	0,20
	Trouble schizo-affectif	-0,21	-0,39 tot -0,03	0,02	0,57
<b>Rapidité mentale</b>					
	Psychose affective	-0,26	-0,61 tot 0,1	0,15	< 0,0001
	Trouble schizo-affectif	-0,24	-0,47 tot -0,01	0,04	0,02
<b>Mémoire visuelle</b>					
	Psychose affective	-0,10	-0,46 tot 0,27	0,6	0,01
	Trouble schizo-affectif	-0,08	-0,51 tot 0,35	0,72	0,02

Selva e.a., 2007). D'autre part, on dispose de preuves témoignant d'une influence négative de la psychose sur le fonctionnement cognitif des patients dépressifs (Fleming e.a., 2004), et certains auteurs ont trouvé des éléments prouvant un impact négatif des symptômes psychotiques sur le fonctionnement cognitif des patients bipolaires. Ainsi, Albus e.a. (1996) ont rapporté que les patients présentant un trouble affectif (dépression unipolaire ou trouble bipolaire) avec des caractéristiques psychotiques obtenaient des résultats aussi mauvais que les patients schizophrènes pour un certain nombre de tests neuropsychologiques. Par contre, les prestations de patients souffrant d'un trouble affectif sans caractéristiques psychotiques ne différaient pas de celles des sujets témoins non malades. Martinez-Aran e.a. (2008) ont obtenu des résultats comparables: les patients bipolaires ayant un antécédent de symptômes psychotiques obtenaient des résultats significativement moins bons que les patients bipolaires n'ayant pas d'antécédents psychotiques et que les sujets témoins non malades, et ce, pour toutes les tâches de mémoire verbale. En outre, les patients bipolaires ayant un antécédent psychotique obtenaient des résultats significativement moins bons que les sujets témoins lors de tâches ciblées sur le fonctionnement exécutif. Bora e.a. (2009b) ont également constaté que le score des patients bipolaires ayant un antécédent de symptômes psychotiques était significativement moins bon que celui des patients bipolaires sans antécédents psychotiques et ce, lors d'une tâche mesurant le fonctionnement exécutif (le nombre de catégories achevées au *Wisconsin Card Sorting Test*). Les autres tâches neuropsychologiques de la vaste batterie de tests ne permettaient pas d'établir une distinction entre les deux groupes de patients bipolaires. Glahn e.a. (2007) ont également conclu que les symptômes psychotiques dans le cadre d'une affection bipolaire sont associés à de moins bons résultats lors de tâches faisant appel au fonctionnement exécutif. Les résultats d'une méta-analyse de Bora e.a. (2010) ont indiqué que les patients bipolaires ayant un antécédent de symptômes psychotiques obtenaient de moins bons résultats que les patients n'ayant pas d'antécédents psychotiques et ce, dans 4 (mémoire verbale, mémoire de travail, planification et raisonnement, vitesse de traitement) des 6 domaines cognitifs étudiés. Par rapport aux patients n'ayant pas d'antécédents psychotiques, les patients ayant des antécédents de ce type avaient notamment déclaré la maladie à un âge plus jeune, avaient plus souvent été hospitalisés et étaient plus souvent traités par antipsychotiques.

Bien qu'il soit donc possible que la sévérité des problèmes cognitifs des patients bipolaires soit liée à la présence – ou non – de symptômes psychotiques, les résultats incons-

tants observés à cet égard ne permettent pas de tirer des conclusions définitives.

Lors de la réalisation de tâches cognitives, les patients souffrant d'un trouble affectif avec caractéristiques psychotiques obtiennent de moins bons résultats que les patients n'ayant pas de caractéristiques psychotiques, bien qu'il ne soit pas encore possible de tirer des conclusions définitives à ce sujet.

De plus amples études sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle des caractéristiques psychotiques sur le plan du fonctionnement cognitif de patients souffrant de troubles de l'humeur.

Jusqu'à présent, on n'a fait aucune distinction entre le fonctionnement cognitif des patients souffrant d'une affection bipolaire de type I (BDI) et de type II (BDII). Les différences éventuelles au niveau du fonctionnement cognitif des patients souffrant de BDI et de BDII n'ont encore fait l'objet que de peu d'études et les résultats disponibles sont inconstants. Tant Summers e.a. (2006) que Dittmann e.a. (2008) ont trouvé un même type de déficits cognitifs chez les patients souffrant de BDI et de BDII. Par contre, Torrent e.a. (2006) concluent que les patients BDII se situent à un niveau intermédiaire entre les sujets témoins non malades et les patients BDI. Selon Torrent e.a., des symptômes dépressifs infracliniques, le début de la maladie à un jeune âge et de mauvais résultats lors des tâches ciblées sur le fonctionnement exécutif sont les meilleurs éléments prédisant un mauvais fonctionnement psychosocial chez les patients BDII. Simonsen e.a. (2008) affirment également que les patients BDI et BDII ont un profil cognitif différent, les limitations cognitives étant plus marquées chez les patients BDI. Bora e.a. (2011) ont également rapporté des différences entre les patients BDI et BDII. Les patients souffrant de BDII obtie-

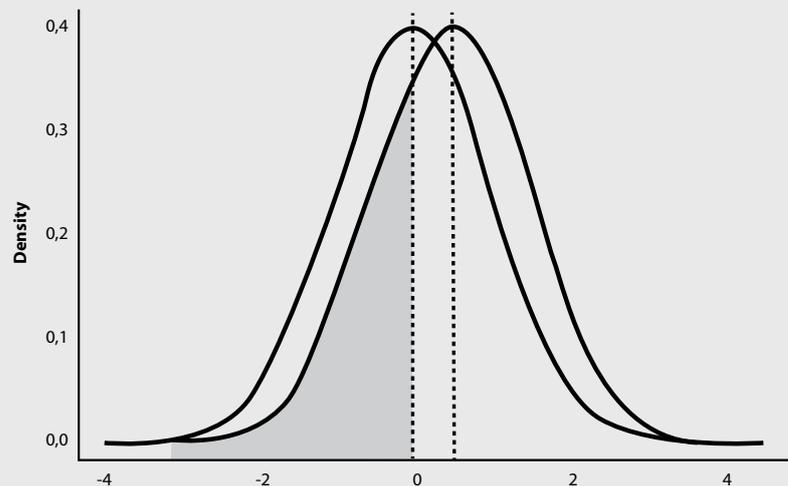
naient des scores significativement meilleurs que les patients BDI sur le plan de la vitesse de traitement, de la mémoire visuelle et verbale et du fonctionnement cognitif global. Il n'existait pas de différences significatives au niveau d'autres domaines cognitifs entre les deux groupes de patients.

## 5. Peut-on utiliser les déficits cognitifs pour différencier les patients schizophrènes des patients bipolaires?

### 5.1. Différences diagnostiques au niveau de la sévérité des limitations cognitives

Par rapport aux sujets témoins non malades, tant les patients schizophrènes (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Dickinson e.a., 2007; Aleman e.a., 1999) que les patients souffrant d'un trouble bipolaire (Robinson e.a., 2006a; Arts e.a., 2008; Bora e.a., 2009a) présentent des déficits cognitifs considérables dans plusieurs domaines. La méta-analyse de Krabbendam e.a. (2005) suggère que les limitations cognitives des patients schizophrènes sont plus marquées que celles des patients bipolaires, surtout en ce qui concerne la mémoire de travail, la mémoire visuelle et verbale, le fonctionnement exécutif, la rapidité mentale et la fluence verbale. La TE observée atteignait en moyenne 0,5. Cette différence persistait même lorsqu'on comparait les deux groupes diagnostiques sur la base de la sévérité de leurs symptômes cliniques. Des études effectuées chez des patients présentant un premier épisode semblent confirmer les résultats des méta-analyses portant sur des populations de schizophrènes chroniques. Une étude épidémiologique impliquant tous les patients présentant une affection psychotique, qui ont été hospitalisés pour la première fois (Reichenberg e.a., 2009), a indiqué que les patients chez qui on a diagnostiqué une psychose schizophrénique, 24 mois plus tard, présentaient significativement plus de limitations

Figure 1:



cognitives que les patients chez qui on a diagnostiqué un trouble bipolaire ou une dépression, 24 mois plus tard.

Les différences observées par Krabbendam e.a. (2005) entre les patients bipolaires et schizophrènes sont cependant trop faibles pour permettre une différenciation entre ces deux groupes. La TE moyenne observée – 0,5 – implique en effet que 31% des patients bipolaires obtiendraient de moins bons résultats que le patient schizophrène moyen.

Si la distribution des résultats des tests neuropsychologiques dans deux groupes de patients est normale, mais si le score moyen dans un groupe de patients dépasse d'une demi-déviati on standard la moyenne de l'autre groupe, cela signifie que ces deux distributions se chevauchent fortement (**Figure 1**). Ceci implique que le score d'une partie des patients du groupe présentant le score moyen le plus élevé est inférieur au score moyen du groupe obtenant les moins bons résultats. Si le score moyen des patients bipolaires dépasse d'une demi-déviati on standard le score moyen des patients schizophrènes, cela signifie que 31% des patients bipolaires obtiennent un score inférieur au score moyen des patients schizophrènes (zone foncée à la **Figure 1**).

La méta-analyse de Bora e.a. (2009b) suggère que les différences entre la psychose schizophrénique et les troubles de l'humeur psychotiques sont peut-être encore plus faibles, suite à l'influence négative de la psychose sur le fonctionnement cognitif des patients bipolaires (Bora e.a., 2007). Dans la méta-analyse de Bora e.a. (2009b), les différences entre la psychose schizophrénique et la psychose affective sont les plus marquées sur le plan de l'apprentissage verbal et du QI actuel (TE = 0,4). Pour les autres domaines cognitifs, les différences étaient minimales (TE 0,2 à 0,3). Dans cette étude, la variabilité au niveau des caractéristiques démographiques de la cohorte de schizophrènes déterminait fortement l'importance de la différence observée entre la schizophrénie et la psychose affective.

Sur la base des informations actuellement disponibles, Bora e.a. (2007, 2009) concluent dès lors qu'on ne peut affirmer qu'il est possible de différencier la schizophrénie d'une psychose affective si on se base sur les différences au niveau des types de limitations cognitives.

## 5.2. Différences cognitives en fonction de la phase de la maladie

Keefe et Fenton (2007) affirment que les patients souffrant d'une psychose affective présentent des limitations cognitives, tout comme les patients schizophrènes, mais que chez eux, ces limitations sont plus fortement liées à des symptômes cliniques et à des facteurs associés

à la phase de la maladie. À cet égard, Keefe et Fenton se réfèrent à une étude de Harvey e.a. (1990) qui a évalué le fonctionnement cognitif de patients schizophrènes et bipolaires lorsqu'ils étaient psychotiques, et à nouveau 8 mois plus tard. À ce moment, il n'existait pas de différences significatives sur le plan du fonctionnement cognitif entre les deux groupes de patients, si les patients étaient toujours psychotiques. Si les patients étaient en rémission, 8 mois plus tard, le fonctionnement cognitif des patients bipolaires était amélioré par rapport à la mesure effectuée au début de l'étude. Par contre, chez les patients schizophrènes en rémission, le fonctionnement cognitif n'était pas amélioré. Des chercheurs (Albus e.a., 1996) ont obtenu des résultats comparables chez des patients présentant un premier épisode de psychose schizophrénique, une psychose affective ou un trouble affectif non psychotique. Si on comparait le fonctionnement cognitif de ces différents patients, les patients non psychotiques obtenaient des résultats significativement meilleurs que les deux groupes psychotiques. Sur la base de ces études, Keefe et Fenton (2007) concluent que les limitations cognitives des patients atteints d'un trouble affectif peuvent être considérables, mais qu'elles semblent liées aux symptômes cliniques, tandis qu'on a démontré à maintes reprises que les limitations cognitives des schizophrènes ne sont pas liées aux symptômes psychotiques (Addington & Addington, 2000; Strauss, 1993; Hughes e.a., 2003; Hoff e.a., 2005; Davidson e.a., 2009). Bora e.a. (2009a) ont cependant souligné que les résultats des méta-analyses démontrent que les limitations cognitives persistent également au cours de la phase euthymique, chez les patients bipolaires (Robinson e.a., 2006a; Arts e.a., 2008; Bora e.a., 2009b; Kurtz e.a., 2009; Mann-Wrobel e.a., 2011). Dès lors, chez les patients bipolaires également, les limitations cognitives ne seraient pas purement et simplement une conséquence de la symptomatologie. Martinez-Aran e.a. (2004) ont étudié le fonctionnement neuropsychologique de patients bipolaires lors de différentes phases cliniques, et ils n'ont pas observé de différences au niveau du fonctionnement cognitif des patients bipolaires au cours des phases dépressive, maniaque ou euthymique. Les trois groupes de patients présentaient des limitations comparables sur le plan du fonctionnement exécutif et de la mémoire verbale, par rapport aux sujets témoins non malades. Dans un article de synthèse, Malhi e.a. (2004) ont également conclu que les symptômes cognitifs présents au cours de la phase euthymique ne diffèrent pas réellement des symptômes observés en phase dépressive ou maniaque. Si l'on observe des différences au niveau du fonctionnement cognitif en fonction de la phase de la maladie, ces différences ne sont généralement

pas de nature qualitative, mais bien quantitative. C'est ainsi que Kurtz et Gerraty ((2009) ont rapporté dans une méta-analyse que les patients en phase maniaque présentent une plus forte perturbation de la mémoire verbale par rapport aux patients en phase euthymique, mais qu'ils ont des déficits comparables dans d'autres domaines cognitifs tels que l'attention et le fonctionnement exécutif. D'autres investigateurs ont par contre observé des déficits plus marqués chez les patients en phase maniaque, lors des tâches liées à l'attention et à la résolution de problèmes (par ex. Bora e.a., 2006; Dixon e.a., 2004). Les études portant sur le profil des dysfonctions cognitives en phase dépressive sont plutôt limitées (Kurtz & Garrety, 2009). Outre les études qui rapportaient des déficits plus marqués sur le plan de la mémoire et de la vitesse de traitement, chez les patients en phase dépressive (Kurtz & Garrety, 2009), on dispose également d'autres études qui n'ont pas trouvé de différences sur le plan du fonctionnement cognitif entre les patients en phase euthymique ou dépressive (Martinez-Aran e.a., 2004; Kurtz & Garrety, 2009).

Tant les déficits cognitifs que leur stabilité sont très comparables chez les patients bipolaires et les patients schizophrènes et ils ne peuvent dès lors pas être utilisés pour différencier ces deux groupes.

Les résultats d'une étude récente effectuée auprès de parents au premier degré (non malades) de patients bipolaires indiquent que les limitations cognitives des patients bipolaires pourraient être un trait. Les patients bipolaires symptomatiques présentent un profil neuropsychologique caractérisé par des limitations sur le plan de l'attention, du fonctionnement exécutif, de la mémoire verbale et visuelle (Glahn e.a., 2004; Robinson e.a., 2006b). Les déficits sur le plan du fonctionnement exécutif et de la mémoire verbale persistent également pendant la phase euthymique (Robinson e.a., 2006b). Chez les parents au premier degré de patients bipolaires, on a également trouvé des limitations au niveau du fonctionnement exécutif, de l'attention, de l'apprentissage verbal et de la mémoire verbale (Hasler e.a., 2006; Robinson e.a., 2006a, b; Glahn e.a., 2004; Arts e.a., 2008; Bora e.a., 2009a; Kulkarni e.a., 2010). Les résultats d'une récente méta-analyse (Bora e.a., 2009a) ont indiqué que les membres de la famille de patients bipolaires présentaient surtout des déficits au niveau de l'inhibition des réponses, du fonctionnement exécutif et de la mémoire verbale. Une autre revue systématique (Balanza-Martinez e.a., 2008) a par contre conclu que le profil neuropsychologique des membres de la famille est encore douteux.

Bora e.a. affirment dès lors que la stabilité des limitations cognitives ne peut être utilisée pour différencier les troubles schizophréniques des troubles bipolaires.

### 5.3. La détérioration cognitive précoce

De nombreuses études indiquent que les individus qui développeront ultérieurement une psychose schizophrénique présentent déjà des limitations cognitives durant leur enfance et leur adolescence (Cannon e.a., 2002; Murray e.a., 2004). Les preuves en faveur d'une détérioration cognitive similaire au cours de la phase prémorbide chez les patients souffrant d'un trouble affectif sont moins nombreuses. Toutefois, il n'est vraisemblablement pas possible de distinguer les patients schizophrènes des patients souffrant d'un trouble affectif sur la base de la détérioration cognitive durant l'enfance, car on n'observe des limitations au niveau du QI durant l'adolescence que dans un sous-groupe d'individus qui développeront ultérieurement une schizophrénie. Ceci ressort notamment de l'étude de Reichenberg e.a. (2005) lors de laquelle une cohorte de 555.326 adolescents a été testée avant le recrutement militaire. Parmi ces adolescents, 1.856 se sont ultérieurement vu poser un diagnostic de psychose schizophrénique, mais seuls 33% de ces individus avaient un QI bas (QI < 85) avant le développement de la maladie. Bien qu'une détérioration cognitive précoce soit peut-être spécifique de la psychose schizophrénique, elle ne semble pas suffisamment fréquente pour pouvoir constituer une base pour la distinction entre la schizophrénie et les psychoses affectives.

### 5.4. La prévalence des limitations cognitives

Si l'on veut considérer les déficits cognitifs comme un élément du diagnostic de schizophrénie, il est important de démontrer que l'immense majorité des patients schizophrènes présente de tels déficits. Les limitations cognitives sont incontestablement une caractéristique cruciale de la psychose schizophrénique et 80% des patients présentent des limitations cognitives considérables, si on définit un déficit cognitif comme un résultat qui est au moins 1 DS en dessous de la moyenne des sujets témoins en bonne santé. Dans une récente méta-analyse, Bora e.a. (2009a) ont conclu que les personnes souffrant d'une psychose affective avaient également un niveau moyen de fonctionnement cognitif qui se situe 1 DS en dessous de celui des sujets témoins normaux. Si on devait conclure à des limitations cognitives lorsque le score cognitif est au moins 1 DS en dessous de la moyenne des sujets témoins non malades, près de 40% des patients bipolaires en rémission et près de la moitié des patients souffrant d'une psychose affective présenteraient un déficit cognitif. Ces résultats ont été confirmés par Reichenberg e.a. (2009), qui définissent un déficit cognitif comme étant au moins 1 DS en dessous de la moyenne des sujets témoins dans

au moins 2 domaines cognitifs. Selon ce critère, 84% des patients schizophrènes, 58,3% des patients souffrant de dépression psychotique majeure et 57,7% des patients souffrant de trouble bipolaire psychotique présentent un déficit cognitif. Si on utilise le critère de 1 DS, il y a donc un chevauchement considérable entre les différents groupes diagnostiques. On (Gold, 2008) a proposé d'utiliser un critère plus strict (2 DS) pour pouvoir établir une distinction entre les différents groupes diagnostiques, mais ceci diminuerait la sensibilité de détection des déficits cognitifs.

## 6. Inclusion des critères cognitifs dans la définition de la psychose schizophrénique dans le DSM-V

Bien que les critères cognitifs ne simplifient peut-être pas la distinction entre la schizophrénie et les psychoses affectives, l'introduction de ces critères dans la définition de la schizophrénie dans le DSM peut cependant être indiquée, plus précisément parce qu'ils peuvent fournir des informations susceptibles d'influencer les décisions relatives au traitement et à la prise en charge de l'affection. En outre, cela pourrait augmenter la prise de conscience de l'importance et de l'impact des déficits cognitifs chez les patients schizophrènes.

Keefe et Fenton (2007) proposent le critère suivant pour le diagnostic de schizophrénie: «*un niveau de fonctionnement cognitif suggérant une atteinte sévère constante et/ou une diminution significative par rapport aux niveaux prémorbides, en tenant compte du contexte éducationnel, familial et socio-économique prémorbide des patients*». Selon Bora e.a. (2009b), ce critère peut être mis en œuvre de différentes manières. Pour Keefe et Fenton, le critère peut être considéré comme une «voie d'accès» au diagnostic de schizophrénie, ce qui peut avoir comme conséquence qu'une proportion considérable de patients actuellement diagnostiqués comme schizophrènes doivent à nouveau être catégorisés en fonction de la sévérité des limitations cognitives reprises dans la définition. Une autre possibilité est d'inclure les limitations cognitives comme un des critères de la section A du DSM-V. Pour les patients présentant des limitations cognitives, cela ne modifierait pas le diagnostic. Cependant, chez les patients ayant un fonctionnement cognitif intact, il pourrait alors être plus difficile de se voir poser un diagnostic de schizophrénie s'il faut répondre à 3 critères cliniques, au lieu des 2 critères actuels.

Bora e.a. (2009a) suggèrent la possibilité d'inclure les limitations cognitives dans le DSM en tant qu'agent spécifiant (*specifier*) plutôt que comme un critère d'inclusion. Le diagnostic de psychose schizophrénique peut alors être spécifié davantage à l'aide des limitations cognitives. Ces auteurs proposent

également d'utiliser une approche dimensionnelle de la classification clinique. Étant donné que ceci constitue un revirement radical, Bora e.a. proposent un modèle hybride qui intègre des aspects catégoriques et dimensionnels. Dans ces deux approches, les limitations cognitives constituent une dimension au sein du système. Dans ce modèle hybride, les patients chez qui on pose le diagnostic de psychose schizophrénique seraient définis davantage sur la base de la sévérité de leurs symptômes selon différentes dimensions. Cette approche s'appuie sur l'utilisation des limitations cognitives en tant qu'agent spécifiant et empêche les glissements dans les diagnostics existants.

Si le groupe de travail en charge des troubles psychotiques qui prépare le DSM-V a bien inclus une évaluation dimensionnelle de la cognition, il ne préconise pas d'inclure les limitations cognitives en tant que symptôme caractéristique de la psychose schizophrénique, en raison du manque de spécificité diagnostique.

## 7. Le DSM-V: statut provisoire (date de parution présumée: 2013)

Le groupe de travail en charge des troubles psychotiques (<http://www.dsm5.org/meetus/pages/psychoticdisorders.aspx>), qui se concentre sur d'éventuelles adaptations au niveau des critères diagnostiques de la psychose schizophrénique dans le cadre du DSM-V, propose jusqu'à présent des modifications limitées. Ce n'est qu'en ce qui concerne les symptômes caractéristiques que des modifications mineures sont apportées.

En dépit de l'importance des limitations cognitives pour le fonctionnement des patients souffrant de schizophrénie ou d'une autre affection psychotique, ce groupe de travail ne recommande pas d'inclure les limitations cognitives en tant que symptôme caractéristique de la psychose schizophrénique et ce, en raison du manque de spécificité diagnostique. Cette décision est motivée par l'affirmation selon laquelle le type de limitations cognitives est comparable en cas de psychoses affectives et non affectives (Depp e.a., 2007; Hill e.a., 2004; Reichenberg e.a., 2008; Schretlen e.a., 2007; Smith e.a., 2009), même si les limitations peuvent être plus importantes dans le groupe de psychoses non affectives (Depp e.a., 2007; Hill e.a., 2004; Krabbendam e.a., 2005; Schretlen e.a., 2007). Les travaux de Reichenberg e.a. (2009) sont cités à titre d'illustration claire. Dans cette étude, quatre groupes diagnostiques ont été comparés sur le plan de la cognition, en l'occurrence: patients schizophrènes, patients souffrant d'une affection schizo-affective, patients bipolaires avec caractéristiques psychotiques et patients souffrant de dépression majeure avec caractéristiques psychotiques. Les limitations cognitives étaient les plus mar-

quées chez les schizophrènes ou les patients souffrant d'une affection schizo-affective, mais le type relatif de limitations était identique dans les quatre groupes diagnostiques. Dans tous les groupes, les limitations étaient les plus marquées sur le plan de la mémoire verbale, et les moins marquées au niveau du traitement visuel et des aptitudes verbales globales. Depp e.a. (2007) ont observé un niveau comparable de limitations cognitives chez les patients schizophrènes et bipolaires. Bien que certaines études aient trouvé des différences au niveau du type ou de la sévérité des limitations cognitives (par ex. Heinrichs e.a., 2008), le groupe de travail affirme que la plupart des données indiquent que les différents groupes diagnostiques présentant des caractéristiques psychotiques différent trop peu les uns des autres sur le plan de la cognition pour inclure les limitations cognitives en tant que symptôme caractéristique de la psychose schizophrénique dans le DSM-V.

Une des adaptations les plus radicales en ce qui concerne les affections psychotiques dans le DSM-V est l'inclusion d'une évaluation dimensionnelle des symptômes-clés des affections psychotiques. Étant donné l'importance des limitations cognitives pour le fonctionnement des schizophrènes et des patients souffrant d'autres affections psychotiques (y compris les patients atteints d'une affection bipolaire), et le fait que les limitations cognitives ne peuvent être traitées efficacement au moyen des antipsychotiques actuellement disponibles, le groupe de travail en charge des troubles psychotiques a inclus une évaluation dimensionnelle de la cognition dans le DSM-V. De cette manière, des objectifs thérapeutiques spécifiques peuvent être identifiés. Le groupe de travail recommandera, chez tout patient psychotique, de réaliser un bilan neuropsychologique formel, pour se faire une idée globale de la sévérité et de l'étendue des limitations cognitives. Si une évaluation neuropsychologique formelle complète n'est pas faisable, le groupe de travail préconise au moins une brève évaluation simple

**Tableau 4: Composition de la *MATRICES Consensus Cognitive Battery*.**

Domaine cognitif	Test neuropsychologique
Vitesse de traitement	<i>Trail making A</i> <i>Category fluency</i> <i>Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia Symbol Coding</i>
Attention/vigilance	<i>Continuous performance test-identical pairs</i>
Mémoire de travail	<i>Spatial Span subtest</i> uit de WAIS <i>Letter-number Span</i>
Apprentissage verbal	<i>Hopkins Verbal Learning Test-revised</i>
Apprentissage visuel	<i>Brief Visuospatial Memory Test-revised</i>
Raisonnement/résolution de problèmes	Sous-test Mazes issu de la <i>Neuropsychological Assessment Battery</i>
Cognition sociale	La composante « <i>managing emotions</i> » issue du <i>Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test</i>

de la cognition, comme par exemple la réalisation d'une des variantes du test de substitution (*digit symbol substitution test*). Ces tests sont simples et rapidement réalisés, très fiables et ils représentent un bon élément prédictif de la sévérité des limitations cognitives d'un patient (Dickinson, 2008; Dickinson e.a., 2007, 2008).

### **8. La *MATRICES Consensus Cognitive Battery* (MCCB) et l'*International society for bipolar disorders-Battery for assessment of Neurocognition* (ISBD-BABC)**

Bien qu'on admette de manière générale que les limitations cognitives constituent une importante caractéristique de la schizophrénie, il n'existe pas encore de médicament spécifiquement approuvé pour le traitement de cet aspect de la psychose schizophrénique. Ceci serait notamment dû au fait qu'on a longtemps manqué de batteries de tests cognitifs faisant l'objet d'un consensus, permettant d'évaluer de manière standardisée de nouveaux traitements pour les limitations cognitives.

C'est à l'initiative du National Institute of Mental Health que le groupe de travail Measurement And Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) a été fondé, dans le but de développer une batterie de tests standardisée utilisable dans les études cliniques incluant des patients schizophrènes. Ceci a donné naissance à la *MATRICES Consensus Cognitive Battery* (MCCB), dans laquelle chacun des sept domaines cognitifs (vitesse de traitement, attention/vigilance, mémoire de travail, apprentissage verbal, apprentissage visuel, raisonnement/résolution de problèmes, cognition sociale) est évalué à l'aide d'un ou de plusieurs tests neuropsychologiques (Nuechterlein e.a., 2008; Kern e.a., 2008). Le Tableau 4 donne un aperçu des différents domaines cognitifs et des tests neuropsychologiques correspondants, issus de la MCCB.

Dans le cadre du trouble bipolaire on réalise également que tant l'étude des limitations cognitives touchant les patients bipolaires que le traitement de celles-ci pourraient tirer des bénéfices du développement et de l'utilisation d'une

**Tableau 5: Proposition de batterie de tests cognitifs standard pour les patients bipolaires (d'après Yatham e.a., 2010).**

Domaine cognitif	Test	Sous-test dans la MCCB	Type de sous-test
Vitesse de traitement	<i>Trail making A</i> <i>Category fluency</i> <i>Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia Symbol Coding</i>	Oui Oui Oui	Élément fixe Élément fixe Élément fixe
Attention/vigilance	<i>Continuous performance test-identical pairs</i>	Oui	Élément fixe
Mémoire de travail	<i>Spatial Span subtest</i> uit de WAIS <i>Letter-number Span</i>	Oui Oui	Élément fixe Élément fixe
Apprentissage verbal	<i>Hopkins Verbal Learning Test-revised</i> <i>California Verbal Learning Test</i>	Oui Non	Option Option
Apprentissage visuel	<i>Brief Visuospatial Memory Test-revised</i>	Oui	Élément fixe
Fonctionnement exécutif	<i>Stroop Test</i> <i>Trail making B</i> <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>	Non Non Non	Élément fixe Élément fixe Option

batterie cognitive faisant l'objet d'un consensus (Yatham e.a., 2010). Étant donné les preuves en faveur de similitudes entre la psychose schizophrénique et les affections bipolaires sur le plan des limitations cognitives, l'*International Society for Bipolar Disorders* (ISBD) a pris la MCCB comme point de départ pour le développement d'une batterie de tests cognitifs standard pour l'étude des patients souffrant d'une affection bipolaire. Sur la base des résultats d'études empiriques, on a conclu que 5 des 10 sous-tests de la MCCB (*Trail making A, Category fluency, Brief assessment of cognition in schizophrenia: symbol coding, Continuous performance test-identical pairs, Brief Visuospatial Memory Test-revised*) sont très utiles pour la population bipolaire. Pour trois autres sous-tests (*Spatial Span subtest* de la WAIS, *Letter-number Span, Hopkins Verbal Learning Test-revised*), on admet qu'ils sont très vraisemblablement utiles au sein de la population bipolaire. En ce qui concerne l'utilité des 2 sous-tests restants (*Mazes* et *social cognition*), les choses sont moins claires, étant donné que ces tests sont encore peu utilisés chez les patients bipolaires et qu'ils sont peut-être trop peu sensibles pour la détection de limitations au sein de cette population.

Puisque la plupart des sous-tests de la MCCB s'avèrent utiles pour la détection de limitations cognitives chez les patients bipolaires, la MCCB est considérée comme un bon point de départ pour la constitution d'une batterie de tests cognitifs à utiliser lors des études évaluant des patients bipolaires. Le **Tableau 5** donne un aperçu de la batterie de tests provisoire telle qu'elle est proposée actuellement.

## 9. Le traitement des limitations cognitives

### 9.1. Le traitement pharmacologique

Dans la quête de médicaments susceptibles d'améliorer le fonctionnement cognitif des patients schizophrènes, on a déjà utilisé différentes stratégies de développement médicamenteux et on s'est concentré sur différentes cibles médicamenteuses potentielles. Lors des études cliniques contrôlées, on a notamment utilisé des agents cholinergiques muscariniques et nicotiques, des agonistes des récepteurs dopaminergiques D2, des agonistes et antagonistes des récepteurs sérotoninergiques, des agents modulant le GABA, des agents agissant sur le glutamate, des inhibiteurs de la recapture de la norépinéphrine et des agonistes de ces récepteurs (Harvey, 2009). Bien que les résultats d'études-pilotes à petite échelle aient parfois semblé prometteurs, les résultats de ce type d'études sont jusqu'à présent plutôt décevants (Goff e.a., 2011). En effet, dans la plupart des études, les nouveaux produits ne donnent pas de meilleures prestations cognitives qu'un placebo. Selon Goff e.a. (2011), ceci résulte peut-être partiellement de l'hétérogénéité au niveau des mécanismes responsables des déficits cog-

nitifs des patients schizophrènes. L'attribution d'un certain traitement à un certain sous-groupe de patients schizophrènes est peut-être nécessaire pour établir l'efficacité de certains traitements. De nouveaux paradigmes pour la sélection des cibles médicamenteuses et la mise sur pied d'études cliniques peuvent peut-être également contribuer aux progrès dans ce domaine.

Harvey e.a. (2010) affirment que des études analogues chez des patients bipolaires sont plutôt rares. Étant donné la forte concordance entre la psychose schizophrénique et les affections bipolaires sur le plan des limitations cognitives, cela peut valoir la peine d'étudier, chez des patients bipolaires, des traitements qui ont été évalués chez des patients schizophrènes et ce, même si ces traitements ne se sont pas avérés efficaces (Burdick e.a., 2007).

### 9.2. La remédiation cognitive

Au cours des 40 dernières années, différents programmes de remédiation cognitive ont été développés, qui avaient pour but d'aborder les problèmes cognitifs des patients schizophrènes. Ces programmes utilisent un éventail de techniques tels que des drills et exercices, l'apprentissage de stratégies pour améliorer le fonctionnement cognitif, des stratégies de compensation des conséquences de limitations cognitives persistantes, etc.

Sur la base d'une méta-analyse de cinq études, Pilling e.a. (2002) concluent que la remédiation cognitive n'entraîne pas d'amélioration substantielle et durable du fonctionnement cognitif. Dans deux méta-analyses récentes plus étendues (McGurk e.a., 2009; Wykes e.a., 2011), on a conclu que la remédiation cognitive a des effets modérés au sein de la population schizophrène. En outre, il est également apparu que les effets de la remédiation cognitive se font sentir dans le fonctionnement quotidien, si cette remédiation cognitive est combinée avec une réhabilitation psychiatrique. Tandon e.a. (2010) confirment cette conclusion. Au sein de la «*Schizophrenia Patients Outcome Research Team*» (PORT, Dixon e.a., 2010), on est un peu plus prudent et on affirme que les données disponibles constituent effectivement une base pour de plus amples études, mais que davantage d'informations sont cependant nécessaires avant de pouvoir formuler des recommandations concrètes au sujet de la remédiation cognitive. Krabbendam et Aleman (2003) avaient déjà tiré la même conclusion.

Pendant que la remédiation cognitive a fréquemment été utilisée et étudiée chez les patients schizophrènes, il n'en va pas de même des patients bipolaires. Pour autant que nous le sachions, l'effet de la remédiation cognitive chez les patients bipolaires n'a été évalué que dans une seule étude (Deckenbach e.a., 2010), mais l'absence de groupe témoin dans cette petite étude-pilote n'a pas permis de tirer des conclusions définitives au sujet de l'efficacité de la remédiation cognitive

dans cette population.

## 10. Conclusion

Les limitations cognitives sont depuis longtemps considérées comme l'une des caractéristiques les plus typiques de la psychose schizophrénique. Ces dernières années, on prend conscience du fait que les patients souffrant d'une affection bipolaire présentent également des troubles considérables au niveau du fonctionnement cognitif, même durant la phase euthymique. Les différences de fonctionnement cognitif entre les patients schizophrènes et les patients bipolaires sont plutôt de nature quantitative que qualitative, de sorte qu'il ne semble pas possible de différencier les deux affections sur la base du profil cognitif.

Les recherches portant sur le traitement pharmacologique des limitations cognitives sont en plein développement, mais pour le moment, le traitement médicamenteux des déficits cognitifs n'est pas encore possible. La remédiation cognitive non médicamenteuse fait l'objet d'études détaillées chez les patients schizophrènes et, dans la plupart des études, les résultats sont positifs. Les études évaluant la remédiation cognitive chez les patients bipolaires sont pratiquement inexistantes et elles méritent certainement qu'on s'y intéresse davantage à l'avenir.

### Références

1. Addington J, Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study. *Schizophr Res* 2000;44:47-56.
2. Albus M, Hubmann W, Wahlheim C, Sobizack N, Mohr F. Contrasts in neurocognitive profiles between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:87-93.
3. Aleman A, Hijman R, De Haan E, Kahn R. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1358-66.
4. Altshuler L, Ventura J, Van Gorp W, Green M, Theberge D, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 2004;58:560-9.
5. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, Van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 2008;38:771-85.
6. Balanza-Martinez V, Rubio C, Salva-Vera G, et al. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognotypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:1426-38.
7. Bora E, Vahip S, Akdeniz F. Sustained attention deficits in manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1097-102.
8. Bora E, Vahip S, Akdeniz F. The role and importance of cognitive symptoms in bipolar disorder. *Turk J Psychiatry* 2008;19:1-13.
9. Bora E, Vahip S, Akdeniz F, et al. The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disorders* 2007;9:468-77.
10. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009a;113:1-20.
11. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *Br J Psychiatry* 2009b;195:475-82.
12. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord* 2010;127:1-9.

13. Bora E, Yucel M, Pantelis C, Berk M. Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:165-74.
14. Bryson G, Bell M. Initial and final work performance in schizophrenia; cognitive and symptom predictors. *J Nerv Ment Dis* 2003;19:87-92.
15. Burdick K, Braga R, Goldberg J, Malhotra A. Cognitive dysfunction in bipolar disorder: future place of pharmacotherapy. *CNS Drugs* 2007;21:871-81.
16. Cannon M, Caspi A, Moffitt T, et al. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:449-56.
17. Davidson M, Galders S, Weiser M, et al. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry* 2009;166:675-82.
18. Deckersbach T, Niereberg A, Kessler R, et al. Cognitive rehabilitation for bipolar disorder: an open trial for employed patients with residual depressive symptoms. *CNS Neuroscience and Therapeutics* 2010;16:298-307.
19. Depp C, Moore D, Sitzer D, et al. Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *J Affect Disord* 2007;101:201-9.
20. Dickinson D. Digit symbol coding and general cognitive ability in schizophrenia: worth another look? *Br J Psychiatry* 2008;193:354-6.
21. Dickinson D, Ramsey M, Gold J. A meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:532-42.
22. Dickinson D, Ragland J, Gold J, Gur R. General and specific cognitive deficits in schizophrenia: Goliath defeats David? *Biol Psychiatry* 2008;64:823-7.
23. Dittmann S, Henning-Fast K, Gerber S, et al. Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disorders* 2008;10:877-87.
24. Dixon L, Dickerson F, Bellack A, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:48-70.
25. Dixon T, Kravariti E, Froth C, Murray R, McGuire P. Effects of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol Med* 2004;34:811-21.
26. Donaldson S, Goldstein L, Landau S, Raymond V, Frangou S. The Maudsley bipolar disorder project: the effect of medication family history and duration of illness on IQ and memory in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:86-93.
27. Fleming S, Blasey C, Schatzberg A. Major psychological correlates of psychotic features in major depression disorders: a review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2004;38:27-35.
28. Frangou S, Donaldson S, Hadiulis M, Landeau S, Goldstein L. The Maudsley bipolar project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biol Psychiatry* 2005;58:859-64.
29. Garlinghouse M, Roth R, Isquith P, Flashman L, Saykin A. Subjective rating of working memory is associated with frontal lobe volume in schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;120:71-5.
30. Glahn D, Bearden C, Barguil M, et al. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62:910-6.
31. Glahn D, Bearden C, Niendam T, Escamilla M. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disorders* 2004;6:171-82.
32. Gold J. Is cognitive impairment in schizophrenia ready for diagnostic prime time? *World Psychiatry* 2008;7:32-3.
33. Goldberg J, Harrow M, Grossman L. Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. *Am J Psychiatry* 1995;152:379-84.
34. Goldberg T. Some fairly obvious distinctions between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 1999;39:127-32.
35. Goff D, Hill M, Barch D. The treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *Pharmacol Biochem Behav* 2011;99:245-53.
36. Green M, Kern R, Braff D, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 2000;26:119-36.
37. Green M, Satz P, Christenson C. Minor physical anomalies in schizophrenia patients, bipolar patients and their siblings. *Schizophr Bull* 1994;20:433-40.
38. Gur R, Gur R. Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Neuroscience* 2010;12:333-43.
39. Harvey P. Pharmacological cognitive enhancement in schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 2009;19:325-35.
40. Harvey P, Burdick K, Baldessarini R. Cognition and disability in bipolar disorder: lessons from schizophrenia research. *Bipolar disorders* 2010;12:364-75.
41. Harvey P, Docherty N, Serper M, Rasmussen M. Cognitive deficits and thought disorder: II. An 8-month follow-up study. *Schizophr Bull* 1990;16:147-56.
42. Harvey P, Howanitz E, Parrella M, et al. Symptoms, cognitive functioning and adaptive skills in geriatric patients with lifelong schizophrenia: a comparison across treatment sites. *Am J Psychiatry* 1998;155:1080-6.
43. Hasler G, Drevets W, Gould T, Gottesman I, Manji H. Towards constructing an endophenotype strategy for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006;60:93-105.
44. Heinrichs R, Ammari M, McDermid Vaz S, Miles A. Are schizophrenia and schizoaffective disorder neuropsychologically distinguishable? *Schizophr Res* 2008;99:149-54.
45. Heinrichs R, Zakzanis K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:425-45.
46. Henseler J, Falkai P, Gruber O. A systematic fMRI investigation of the brainsystems subserving different working memory components in schizophrenia. *Eur J Neurosci* 2009;30:693-702.
47. Hill S, Keshavan M, Thase M, Sweeney J. Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naïve first-episode unipolar psychotic depression. *Am J Psychiatry* 2004;161:996-1003.
48. Hoff A, Shukla S, Aronson T, et al. Failure to differentiate bipolar disorder from schizophrenia on measures of neuropsychological function. *Schizophr Res* 1990;3:253-60.
49. Hoff A, Svetina C, Shields G, Stewart J, DeLisi L. Longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;78:27-34.
50. Hughes C, Kumari V, Somi W, et al. Longitudinal study of symptoms and cognitive functioning in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;59:137-46.
51. Kern R, Nuechterlein K, Green M, et al. The MATRICS consensus cognitive battery, part 2: co-norming and standardization. *Am J Psychiatry* 2008;165:214-20.
52. Krabbendam L, Aleman A. Cognitive rehabilitation in schizophrenia: a quantitative analysis of controlled studies. *Psychopharmacology* 2003;169:376-82.
53. Krabbendam L, Arts B, Van Os J. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr Res* 2005;80:137-49.
54. Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, et al. Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:274-80.
55. Keefe R, Fenton W. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull* 2007;33:912-20.
56. Kulkarni S, Jain S, Janardhan R, Kumar K, Kandavel T. Impairment of verbal learning and memory and executive function in unaffected siblings of probands with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2010;12:647-56.
57. Kurtz M, Gerraty R. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effect of clinical state. *Neuropsychology* 2009;23:551-62.
58. Malhi G, Ivanovski B, Szekeres V. Bipolar disorder: It's all in your mind? The neuropsychological profile of a biological disorder. *Can J Psychiatry* 2004;49:813-9.
59. Martinez-Aran A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, et al. Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J Clin Psychiatry* 2008;69:233-9.
60. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:262-70.
61. Mann-Wrobel M, Carreno J, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disorders* 2011;13:334-42.
62. McGurk S, Twamley E, Sitzer D, McHugh G, Muezer K. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007;164:1791-802.
63. Murray R, Sham P, Van Os J, Zanelli J, Cannon M, McDonald C. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2004;71:405-16.
64. Nuechterlein K, Green M, Kern R, et al. The MATRICS consensus cognitive battery, part 1: test selection, reliability and validity. *Am J Psychiatry* 2008;165:203-13.
65. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, et al. Psychological treatment in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychol Med* 2002;32:785-91.
66. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2002;72:209-26.
67. Reichenberg A, Harvey P, Bowie C, et al. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective psychosis. *Schizophr Bull* 2009;35:1022-9.
68. Reichenberg A, Weiser M, Rapp M, et al. Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: premorbid intellectual decline and risk for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1297-304.
69. Robinson L, Ferrier I. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disorders* 2006b;8:103-16.
70. Robinson L, Thompson J, Gallagher P, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006a;93:105-15.
71. Schretlen D, Cascella N, Meyer S, et al. Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007;62:179-86.
72. Selva G, Salazar J, Balanza-Martinez V, et al. Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: do they differ in their cognitive functioning? *J Psychiatr Res* 2007;41:265-72.
73. Simonsen C, Sundet K, Birkenaes A, et al. Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disorders* 2008;10:245-55.
74. Smoth M, Barch D, Csernansky J. Bridging the gap between schizophrenia and psychotic mood disorders: relating neurocognitive deficits to psychopathology. *Schizophr Res* 2009;107:69-75.
75. Strauss M. Relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993;19:215-31.
76. Summers M, Papadopoulou K, Bruno S, Cipolletti L, Ron M. Bipolar I and bipolar II disorder: cognition and emotion processing. *Psychol Med* 2006;36:1799-809.
77. Tandon R, Nasrallah H, Keshavan M. Schizophrenia, "just the facts" 5. Treatment and prevention past, present and future. *Schizophr Res* 2010;122:1-23.
78. Torres J, Boudreau V, Yatham L. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder; a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2007;434:17-26.
79. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk S, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect size. *Am J Psychiatry* 2011;168:472-85.
80. Yatham L, Torres J, Malhi G, et al. The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disorders* 2010;12:351-63.

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

