

TABLE DES MATIERES :

A. INTRODUCTION DE LA PROBLEMATIQUE	p.17
B. LES APPROCHES COGNITIVES SOCIALES	p.18
1. Définitions	p.20
a. <u>Domaine du traitement des informations émotionnelles</u>	p.20
b. <u>Perception et connaissance sociale</u>	p.22
c. <u>Style attributionnel</u>	p.23
d. <u>Théorie de l'esprit</u>	p.24
2. Outils d'évaluation de la cognition sociale	p.29
3. Structures cérébrales impliquées	p.30
4. La cognition sociale comme lien entre le fonctionnement social et les processus cognitifs élémentaires	p.31
a. <u>Définition du fonctionnement social</u>	p.31
b. <u>Lien entre fonctionnement social et cognition sociale</u>	p.33
c. <u>Lien entre cognition sociale et processus cognitifs élémentaires</u>	p.34
5. Développement de la cognition sociale chez l'enfant et l'adolescent	p.35
a. <u>Concept de neuroplasticité et neurodéveloppement</u>	p.35
b. <u>Développement de la cognition sociale chez l'enfant et l'adolescent</u>	p.38
C. LES TROUBLES DU SPECTRE DE LA SCHIZOPHRENIE : INTERET DE LA COGNITION SOCIALE	p.41
1. Description générale des troubles du spectre de la schizophrénie	p.41
a. <u>Généralités</u>	p.41
i. <u>Présentation clinique</u>	p.41
ii. <u>Epidémiologie</u>	p.44
b. <u>Déficits de la cognition sociale dans la schizophrénie chez l'adulte</u>	p.45

i. <u>Lien avec les symptômes</u>	p.46
ii. <u>Cognition sociale comme marqueur-trait de la maladie</u>	p.47
iii. <u>Stabilité des performances en cognition sociale</u>	p.48
iv. <u>Lien avec le fonctionnement social</u>	p.48
v. <u>Liens avec l'imagerie cérébrale</u>	p.49
c. <u>Cadre conceptuel</u>	p.49
i. <u>Hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie</u>	p.49
ii. <u>L'hypothèse de la dysconnectivité</u>	p.49
2. La schizophrénie à début précoce	p.54
a. <u>Critères diagnostics COS / AdOS / VEOS / EOS</u>	p.54
b. <u>Stabilité du diagnostic</u>	p.55
c. <u>Différences entre COS et AOS</u>	p.57
d. <u>Hypothèse de la continuité</u>	p.58
e. <u>Cognition sociale et schizophrénie à début précoce : revue de la littérature</u>	p.60
i. <u>Traitement de l'information émotionnelle</u>	p.60
ii. <u>Perception et connaissances sociales</u>	p.61
iii. <u>Biais d'attribution</u>	p.61
iv. <u>ToM</u>	p.62
v. <u>Conclusions et limitations</u>	p.63
f. <u>Retentissement fonctionnel</u>	p.64
g. <u>Vignettes cliniques</u>	p.66
i. <u>Cas 1</u>	p.66
ii. <u>Cas 2</u>	p.68
D. REMEDIATION DE LA COGNITION SOCIALE	p.70
1. La remédiation cognitive : présentation générale, objectifs	p.70
2. Place des facteurs subjectifs	p.72
3. Techniques utilisées	p.73
4. Efficacité de la remédiation cognitive	p.76
a. <u>Dans la schizophrénie chez l'adulte</u>	p.76

b. <u>Dans la schizophrénie chez le sujet jeune</u>	p.77
c. <u>Conclusion et limitations</u>	p.78
5. Exemples d'utilisation chez l'enfant et l'adolescent	p.79
6. Remédiation cognitive et plasticité cérébrale	p.81
7. Remédiation de la cognition sociale	p.83
a. <u>Quelle cible choisir ?</u>	p.84
b. <u>Efficacité de la remédiation de la cognition sociale chez l'adulte</u>	p.85
c. <u>Quelle place en psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent ?</u>	p.87
d. <u>Spécificités des enfants et adolescents</u>	p.90
e. <u>Spécificités de la schizophrénie à début précoce</u>	p.92
f. <u>Remédiation de la cognition sociale chez l'enfant et l'adolescent</u>	p.94

E. ADAPTATION D'UN PROGRAMME DE REMEDIATION DE LA COGNITION SOCIALE POUR L'ENFANT ET L'ADOLESCENT	p.95
1. Programme ToMRemed	p.96
a. <u>Présentation</u>	p.96
b. <u>Applicabilité de cet outil chez l'enfant et l'adolescent</u>	p.100
2. Développement d'un outil de remédiation cognitive chez l'enfant et l'adolescent, de ToMRemed à iReHab-EOS :	p.103
3. Retour sur expérience	p.105

F. CONCLUSION	p.108
----------------------------	--------------

G. BIBLIOGRAPHIE	p.109
-------------------------------	--------------

A. INTRODUCTION DE LA PROBLEMATIQUE

La schizophrénie à début précoce est une maladie d'origine neurodéveloppementale rare, autour de 0.04 % des enfants et adolescents sur la cohorte NIMH (1), avec un début insidieux, un pronostic péjoratif et des thérapeutiques nécessitant une prise en charge intensive, y compris d'un point de vue médicamenteux avec une utilisation fréquente de la CLOZAPINE (2).

Il s'agit d'un trouble du spectre de la schizophrénie peu connu et reconnu, difficile à diagnostiquer, parfois suspecté. Comme chez l'adulte, ses bases anatomopathologiques et psychopathologiques semblent hétérogènes (1). L'efficacité du traitement médicamenteux est modérée dans le cadre des symptômes négatifs et cognitifs de la maladie, ce qui nécessite le recours à d'autres thérapeutiques non médicamenteuses afin d'améliorer le fonctionnement familial, scolaire et social de la maladie (2).

Les approches cognitive sociale constituent un abord intéressant dans ce contexte. Elles sont utiles pour comprendre les difficultés interpersonnelles que l'on retrouve dans le trouble du spectre de la schizophrénie. On retrouve quatre domaines principaux de la cognition sociale : la reconnaissance des émotions, la perception et les connaissances sociales, le biais d'attribution et la théorie de l'esprit. Nous nous intéresserons aux outils permettant de l'évaluer, aux structures cérébrales qui sont impliquées, et les liens entre ces concepts et la notion de fonctionnement social que nous tenterons de définir. Le développement de la cognition sociale chez l'enfant et l'adolescent, et leur défaillance dans le cadre du trouble du spectre de la schizophrénie et l'hypothèse de la dysconnectivité cérébrale. Enfin, nous illustrerons ces difficultés avec plusieurs cas cliniques.

Avec la mise en évidence d'un déficit des processus cognitifs dans le trouble du spectre de la schizophrénie (3), des outils ont été développés et appliqués chez l'adulte depuis plus d'une dizaine d'années. Il s'agit de la remédiation cognitive, qui a été initialement développée pour entraîner les processus cognitifs élémentaires (mémoire, attention, fonctions exécutives) défaillants dans le cadre de la schizophrénie, puis ses principes ont été appliqués plus récemment aux domaines de la cognition sociale. L'objectif de ces outils est d'améliorer le pronostic fonctionnel des patients en leur permettant de mieux comprendre les enjeux en

situation d'interaction afin qu'ils puissent mettre en place des comportements adaptés en fonction de leurs objectifs propres.

Ces outils d'évaluation et de remédiation sont encore très récents et ont peu ou pas été appliqués chez l'enfant et l'adolescent. Nous ferons la revue des études qui se sont intéressé à la cognition sociale et à la remédiation de la cognition sociale dans ces populations, dans le cadre du trouble du spectre de la schizophrénie.

Ainsi, nous arriverons à l'objet principal de cette thèse. Il s'agit de présenter un protocole qui vise à appliquer chez l'adolescent des techniques de remédiation de la cognition sociale, dans le cadre d'une étude de faisabilité. Cet outil a dû être adapté aux exigences et spécificités de la population cible, à la fois adolescents et présentant une schizophrénie à début précoce, dans le cadre du programme iReHab-EOS dont nous discuterons des différents aspects.

B. LES APPROCHES COGNITIVES SOCIALES

La cognition sociale désigne (4) l'ensemble des processus cognitifs impliqués dans les interactions sociales, en incluant la perception et le traitement de l'information sensorielle, puis l'intégration de ces informations et leur l'interprétation conformément aux schémas et représentations, et enfin la génération de réponse (verbale, comportementale, idéatoire...).

Social concepts.

Concept	Definition	Level involved		
		Neural	Cognitive	Behavioral
Social brain	Brain network whose function is associated with social processing. It could be described as structures operating in a network that could enable an accurately social performance			
Social cognition	All kind of cognitive processes that can allow us to interact with others and to understand other people's intentions, feelings, emotions, and behaviors			
Social behavior	The ability to interact with others			
Social skills	A wide group of abilities that emerges from the appropriate execution of social cognition processing. This adequate performance allows us to interact and communicate with others, by predicting and understanding other people's intentions, feelings, emotions, and behaviors			
Social functioning	Social behavior when it is integrated over time and context			
Social precursors	A group of very early onset abilities readily observable in newborns or early infancy such as eye-like sensitivity, biological motion preference, and imitation			

Soto-Icaza P, Aboitiz F, Billeke P. Development of social skills in children: neural and behavioral evidence for the elaboration of cognitive models. *Front Neurosci.* 2015 Sep 29;9:333. doi: 10.3389/fnins.2015.00333. eCollection 2015.

Colors represent the different levels of description that involved each concept. Green indicates neural level, gray cognitive level and orange behavioral level.

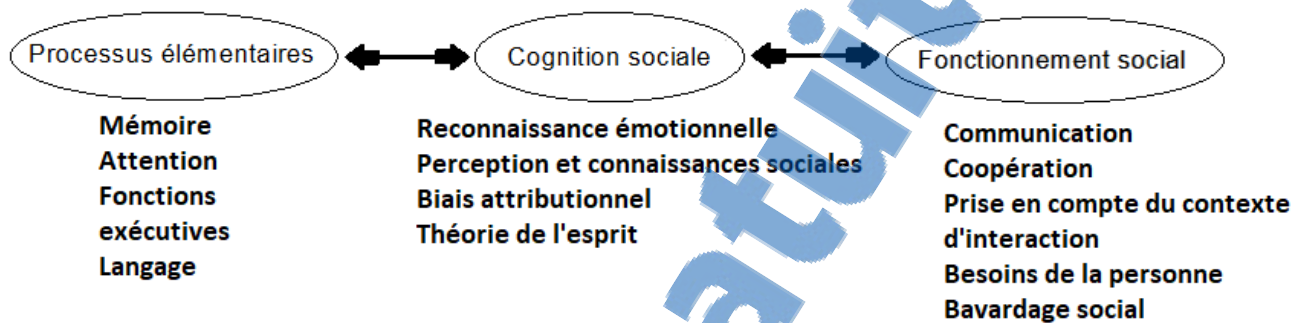
Il s'agit d'un domaine qui a été largement étudié au cours des 15 – 20 dernières années avec la réalisation d'une conférence de consensus pour harmoniser les définitions des différents domaines pertinents dans le cadre des études sur la schizophrénie. Elle a été organisée par la NIIMH (National Institute of Mental Health) en 2008 (4).

Cinq domaines principaux se dégagent :

- La reconnaissance des émotions,
- La perception sociale et la connaissance sociale,
- Le style attributionnel,
- La théorie de l'esprit.

Ces domaines ont été développés de façon plus ou moins indépendantes, dans des domaines variés comme chez l'animal (la théorie de l'esprit par exemple a été abordée en tant que tel pour la première fois dans une étude princeps de Premack et Woodruff (5) « Does the chimpanzee have a theory of mind ? » en 1978), le sujet sain (en passant par le développement de l'enfant), et plus tard en psychopathologie. Ces différents domaines sont en relation et

permettent à l'individu sain une compréhension profonde des interactions sociales avec les autres et vis-à-vis de soi en formulant des hypothèses sur l'état mental de son interlocuteur (ou de soi), l'objectif final étant de faire une prédiction sur le comportement d'autrui ou son propre comportement. Le bon fonctionnement de la cognition sociale est également dépendant de l'intégrité des processus cognitifs élémentaires (attention, mémoires, fonctions exécutives, vitesse de traitement ...).



Nous laisserons de côté les aspects historiques de l'émergence de ces concepts pour nous concentrer sur des définitions plus opérationnelles. Nous donnerons des exemples de domaines d'application en psychopathologie.

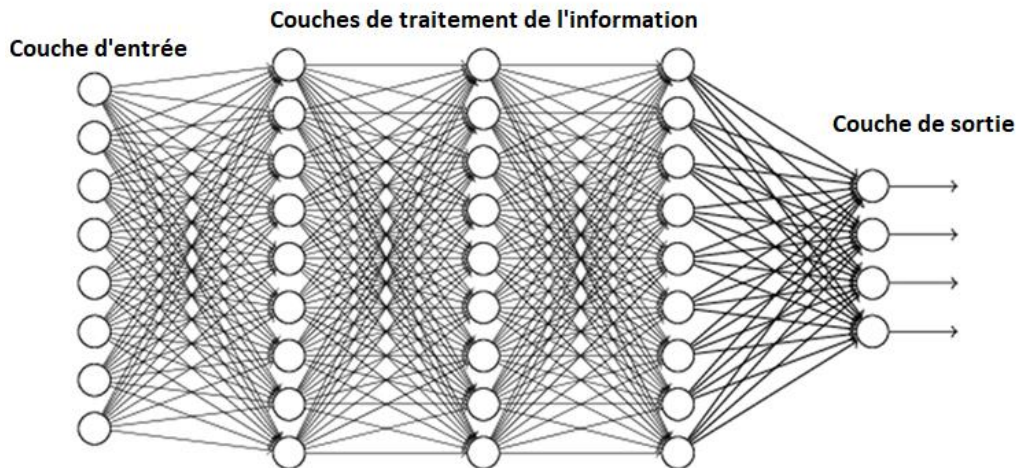
1. Définitions :

a. Domaine du traitement des informations émotionnelles :

Le traitement des informations émotionnelles est souvent réduit à la reconnaissance des émotions faciales, mais concerne également l'information émotionnelle contenu dans le discours, son contenu (sémantique) et sa forme (verbale, paraverbale et non verbale), des domaines plus vastes comme le domaine artistique (6) (en étudiant par exemple des réponses émotionnelles d'experts en art vs des néophytes) dans toutes ses modalités, ou encore la gestion des émotions internes en général.

Il s'agit du même processus général de perception et de traitement de l'information. A partir de stimulus de l'environnement externe et/ou interne, la reconnaissance ou plutôt l'inférence d'un contenu émotionnel est un processus automatique et rapide (7) (autour de 170

ms pour les visages) qui concerne toutes les modalités sensorielles. Par le biais d'opérations de catégorisation, ces stimulus provenant de l'environnement sont « traités », c'est à dire que des caractéristiques sémantiques sont rapidement extraites de ces données, synthétisées, résumées et utilisables (modèle du réseau de neurones).



Modèle général de traitement de l'information. La couche d'entrée reçoit les informations extérieures, les couches intermédiaires les traitent et les couche de sortie représentent leur valeur sémantique. Ces modèles mathématiques, utilisés en informatique sont appelés « réseaux de neurones » et permettent à des algorithmes des actions complexes, dans le cadre d'un apprentissage dit supervisé, comme par exemple la reconnaissance d'image avec une précision équivalente à celle d'un humain dont l'architecture s'inspire.

Les circuits neuronaux permettant le traitement de l'information émotionnelle sont en lien avec l'ensemble du cerveau (8), à partir de hubs (des régions très connectées et synchronisées avec les autres dans le cadre d'une fonction, dont l'amygdale et hypothalamus entre autres). L'information émotionnelle est largement diffusée et influence le traitement des informations sensorielles de façon globale (par le biais de la mobilisation attentionnelle notamment), de même que l'efficacité du traitement des informations par le cortex visuel, auditif ... ; et d'autres fonctions cognitives comme la mémoire et les fonctions exécutives. Elle est liée également à la réponse corporelle aux émotions (température, sensations physiques, rythme cardiaque...) via l'hypothalamus. Enfin, à l'intégration des sensations intéroceptives en termes d'émotion (via l'insula).

Quand on applique le traitement de l'information émotionnelle au champ de la cognition sociale, elle permet de correctement et de rapidement saisir les indices contextuels (perception

visuelle, auditive, leur temporalité, ...) qui permettent de comprendre la situation d'interaction, d'en extraire le contenu émotionnel et renseigner sur l'état émotionnel des protagonistes en lien avec nos propres représentations des émotions. L'objectif final en termes d'évolution étant de savoir avec qui coopérer pour mieux survivre.

En psychologie cognitive, il semblerait que le traitement de l'information émotionnelle puisse être sujet à certains biais systématiques (9). Par exemple, chez les sujets sains, la reconnaissance des émotions faciales positives (joie) est plus facilement dégagée de visages familiers (homologues à nous même, à notre famille, ceux à qui on est exposé de façon fréquente) par rapport à des visages étrangers. Les émotions négatives sont alors plus souvent associées (peur, colère), même si l'expression réelle affichée est neutre.

Ce concept a des applications assez larges en psychiatrie, comme par exemple dans le traumatisme chez l'enfant, dans l'autisme (10) (représentation d'émotions différentes), dans l'alexithymie (11) ...

Les études se sont principalement concentrées dans la reconnaissance des émotions faciales (12), notamment dans le cadre de la schizophrénie. Elles montrent une diminution de la capacité des patients présentant une schizophrénie à reconnaître des émotions faciales par rapport aux sujets sains. Elles suggèrent également des différences dans le traitement de l'information selon la valence émotionnelle (plus difficile de reconnaître le dégoût ou la peur chez autrui), dès le premier épisode et ce trait semble stable au cours de la maladie (l'intensité est comparable à celle observée à distance du premier épisode chez des patients stabilisés). Un déficit en reconnaissance des émotions faciales représente un déficit cognitif qui semble se développer pendant la phase prémorbide de la maladie.

b. Perception et connaissance sociale :

La perception sociale désigne l'intégration sensorielle multimodale (stimulus visuel, auditif, ...) des indices contextuels qui permettent de renseigner sur les caractéristiques concernant (4) :

- L'interlocuteur : ses rôles, ses objectifs liés à ces rôles, ce qu'il a le droit de faire et de ne pas faire... afin de donner du sens à ses comportements, de le raccrocher au système d'interaction auquel il appartient et s'exerce lui-même.
- L'environnement : les règles, coutumes et usages liés au lieu ou à la situation d'interaction. Et ce, en lien avec nos représentations et nos savoirs sur ces mêmes rôles et règles : ce sont les connaissances sociales. L'objectif est de répondre à la question « qui », quel est le statut de l'interlocuteur / du lieu.

La perception et la connaissance sociale sont très intriqués et souvent présentées ensemble, les représentations d'un rôle influant sur la perception et inversement. En psychologie cognitive, les biais d'auto-confirmation **(13)** correspondent au fait que généralement notre perception s'attardera sur des détails qui confirmeront notre croyance initiale. Ces biais sont présents chez le sujet sain également. Dans le cadre de la schizophrénie, les patients pourraient être davantage impacté du fait du déficit de perception et connaissance sociale. Par exemple, dans le cadre de connaissances sociales erronées, si la notion de dangerosité est un concept associé à « policier », si je vois un policier je me sentirais davantage en insécurité, ce qui confirmera que l'idée que les policiers sont dangereux. Autre exemple, s'il existe un déficit de la perception sociale, il est possible que certaines attitudes et certains indices vestimentaires soient interprétés par le patient comme étant des signes d'appartenance à la CIA (par exemple, le médecin pose les questions, ça ressemble à un interrogatoire), d'autant plus si le patient s'attend dans un contexte délirant à être espionné.

Les domaines d'application en psychopathologie concernent principalement les troubles psychotiques (autisme et schizophrénie) **(14)**.

c. Styles attributionnels :

Aussi appelés biais d'attribution, ils concernent les modalités d'attribution causale d'un événement à un individu ou une situation. On distingue plusieurs types de causes :

- Cause interne (biais de personnalisation). Par exemple, l'homme vole le sac de la grand-mère dans la rue parce que c'est un méchant individu égoïste.

- Cause externe ou situationnelle (biais d'externalisation). Par exemple, l'homme vole le sac de la grand-mère parce qu'il a besoin de manger ou d'argent, parce qu'il a aperçu une personne âgée en situation de faiblesse, ...

L'objectif est de répondre à la question « pourquoi » et de donner du sens à un comportement observable, au factuel. Biais par essence, l'attribution causale d'un événement est imparfaite (car complexe). Certaines modalités de fonctionnement peuvent la faire varier selon la valence positive ou négative accordée au comportement de l'individu cible ou à la situation. Ainsi, en psychologie, le sujet sain aura tendance à attribuer **(15,16)** :

- Une cause externe à ce qui est perçu comme un échec interpersonnel / une cause interne à ce qui est perçu comme un succès : « *si on s'est disputé, c'est parce qu'il n'a pas sorti les poubelles* » (biais d'autocomplaisance).
- Une cause interne aux comportements négatifs des personnes qui ne sont pas proche de son groupe social : « *s'il ne trouve pas de travail, c'est parce qu'il est feignant* » (biais pro-endogroupe).

En psychopathologie, il existe une subtilité concernant le trouble paranoïaque, le sujet aura tendance à interpréter les conséquences négatives des comportements d'autrui comme étant intentionnels (et visés contre lui), et les conséquences positives du comportement comme étant du fait de la situation ou du hasard **(17)** « *si il m'a offert ce livre, c'est parce qu'il ne l'intéressait pas* ».

D'autres recherches sur les styles attributionnels ont été menés dans le cadre de l'hypocondrie **(18)**, de l'anxiété sociale et dans les troubles anxieux plus généralement **(19)**. Également dans le cadre des troubles de l'humeur **(20)**.

d. Théorie de l'esprit :

La théorie de l'esprit (ToM : Theory of Mind) est un processus métacognitif, c'est-à-dire qu'il s'agit de pensées ou de représentations qui concernent d'autres pensées ou représentations. Elle est appelée « théorie » au sens où il s'agit d'une hypothèse formulée sur l'état mental (« l'état d'esprit ») de son interlocuteur. Il s'agit d'une hypothèse car l'état mental d'autrui n'est pas directement observable.

L'objectif est là aussi de donner du sens aux comportements ouverts (c'est-à-dire observables) d'autrui lui inférant un comportement non ouvert (non observable : des intentions, des pensées, des émotions, une imagerie mentale...) qui peut être différent du nôtre (21). Sa finalité, dans un contexte d'interaction sociale, est d'avoir une vue plus globale sur la situation d'interaction, afin de prédire les probabilités d'apparition d'un comportement et de ses conséquences sur autrui ou soi, pour pouvoir sélectionner et appliquer un comportement dans notre registre comportemental qui semble le plus pertinent, en accord avec nos objectifs, à un moment donné.

Elle permet d'accéder à une dimension abstraite de l'état mental d'autrui (22) : c'est la mentalisation, un processus très largement inconscient qui représente l'aboutissement de l'intégration de toutes les dimensions de la cognition sociale précédemment décrites. Les données de perception émotionnelle, sociale, les connaissances sociales concernant notre interlocuteur ainsi que la description de la situation utilisant l'attribution de causalité interne ou externe sont utilisées pour faire ces prédictions.

Classiquement deux niveaux de complexité de raisonnement sont décrits. Concernant la ToM de premier ordre, on formule une hypothèse sur les pensées et les émotions de l'interlocuteur. « C'est comme si il pensait ça » ou « ressentait ceci ». « Si j'étais dans telle situation et que j'avais telles émotions et pensées, alors je ferais ceci ».

Dans le cadre de la ToM de second ordre, le processus se complexifie et on s'intéresse à la prédiction que ferait notre interlocuteur concernant les pensées, émotions et comportement d'une autre personne (« A pense que B pense que A pense X » ou « A pense que B pense que C pense X »). Et, en prenant en compte ces prédictions, on essaie de prévoir, quelle pourrait être la réaction de notre interlocuteur.

Voici quelques exemples.

Premier point de vue :

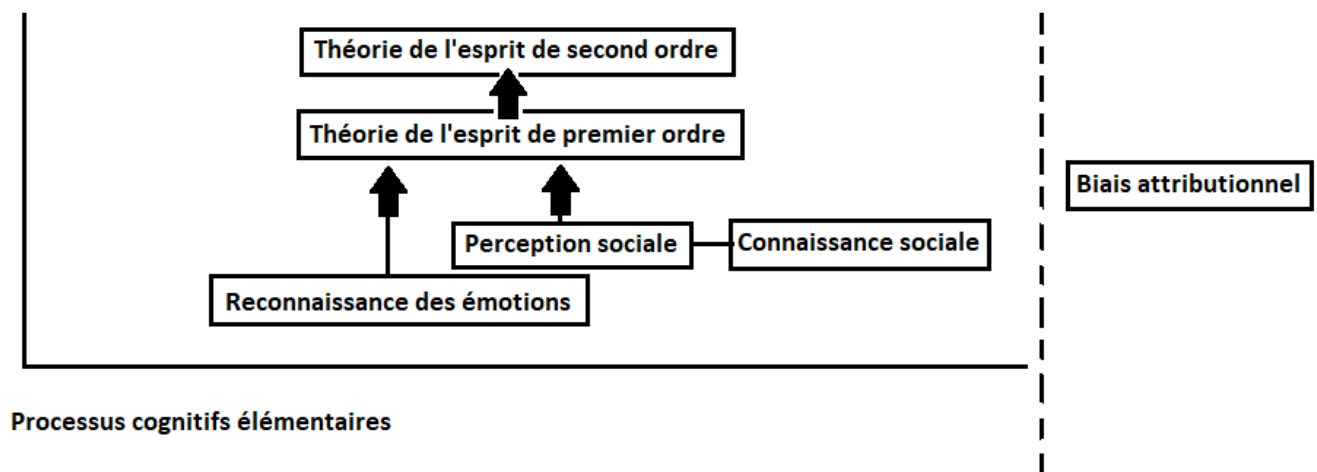
- Description de la situation : Je vois mon voisin pleurer en sortant les poubelles.
- Hypothèses de premier ordre : il déteste sortir les poubelles ? il vient d'éplucher des oignons ? Son état émotionnel n'est pas dépendant du fait qu'il sort les poubelles ? D'autres hypothèses peuvent être évoquées en fonction de ce que je sais : il s'est séparé de sa compagne parce que j'entendais des disputes régulières ? Son fils est malade ? ...

- Hypothèses de **second** ordre : Il me connaît et je sais qu'il sait que je vais lui demander ce qui se passe, et je sais qu'il ne me répondra pas parce que je sais que c'est quelqu'un de fier qui n'aime pas parler de ses problèmes.

Du point de vue du voisin :

- Description de la situation : mon voisin me voit en train de pleurer sortir les poubelles
- Hypothèses de **premier** et **second** ordre : Il va arriver à la conclusion que l'hypothèse la plus probable est que ma tristesse n'a pas de lien avec la sortie des poubelles, je sais qu'il va penser que c'est parce que je pense à la séparation en cours avec ma compagne.
- Hypothèse de **second** ordre : Je sais qu'il va me proposer de parler de la situation, mais il sait aussi que je n'aime pas en parler et qu'il ne m'en voudra pas si je lui dis que je n'ai pas envie d'en parler.

Le second ordre est plus coûteux cognitivement et nécessite un temps de calcul plus long.



La ToM permet d'accéder à des notions complexes comme :

- La fausse croyance : « Je sais que A pense X mais X est faux »
- La tromperie : « Je sais que dire X à A pour qu'il pense Y va me permettre d'obtenir Z »
- L'humour : « Je sais que A pourrait s'attendre à X dans telle situation, je vais dire / faire X »
- L'ironie : « Je sais que A s'attend à X dans telle situation, je vais dire / faire Y »
- Les sous-entendus : « Je sais que dire Y au lieu de X à A voudra dire X pour A »
- ...

Autant de moyens utilisés pour évaluer la ToM à travers les différents tests (23).

La plupart de ces processus, bien qu'accessibles à la conscience dans un certaine mesure, doivent être automatiques pour répondre au timing soutenu d'un échange au cours d'une interaction sociale : c'est la ToM implicite. Elle permet d'agir. Elle est implicite au sens où ces processus sont utilisés de façon inconsciente, automatique, et rapide.

La ToM explicite correspond à ce qui est rendu accessible à la conscience et peut être décrit et transmis par l'individu par le biais du langage. Elle permet de donner du sens aux comportements pour qu'on se raconte l'histoire à nous même ou aux autres. Plusieurs hypothèses ont été formulées concernant le mécanisme d'élaboration de ce contenu explicite. Dans la première, *la théorie de la simulation* (24), une partie de ces données implicites sont directement accessibles via une forme spécifique d'introspection qui permet d'accéder partiellement à ces informations inconscientes. Elles sont alors projetées et appliquées à l'autre moyennant des hypothèses concernant ce que je sais de l'autre : « Si je suis dans la situation de A et qu'on me dit X, alors je penserais Y ». L'accès à ces données implicites est direct. Dans la seconde hypothèse, *la théorie – théorie* (25), il n'y a pas d'accès direct à ces données implicites. Le sujet formule des hypothèses sur son propre état mental à partir de son comportement et des connaissances qu'il a de lui ou des autres, comme il formule des hypothèses concernant l'état mental d'autrui. Il s'agit alors d'un processus qui n'a pas nécessairement de lien direct avec la ToM implicite, et évolue en parallèle. Grossièrement, cette approche pourrait expliquer en partie la discordance qu'il existe parfois entre le discours d'un individu concernant ses objectifs affichés, et ses actes en situation d'interaction sociale (par exemple lors d'injonctions paradoxales). Les objectifs personnels peuvent avoir changé ou non, il s'agit plus d'une inadéquation entre les objectifs véritables qui émanent du comportement (puisque j'agis de telle façon) et la prédiction de ces objectifs (ce que je perçois de mes objectifs propres, faisant appel à ce que je sais de moi) qui ont été déduits à partir de la perception de ce même comportement.

A noter que ces deux hypothèses de fonctionnement de la ToM explicite ne sont pas fondamentalement exclusives et pourraient s'appliquer en parallèle pour un même état mental. Dans tous les cas, le processus de la ToM explicite est plus lent et plus coûteux cognitivement que celui de la ToM implicite : l'intuition d'abord, la raison ensuite.

Plusieurs hypothèses peuvent être mentalisées simultanément et coexister, et peuvent être pondérées selon leur probabilité de décrire correctement la situation (25). Il peut exister une diminution du nombre d'hypothèses pour l'interprétation d'une situation donnée : c'est l'hypomentalisation (sous-interprétation). Au contraire, il peut exister davantage d'hypothèses

différentes, parfois fantaisistes ou inadaptées, avec peu d'éléments menant à beaucoup d'hypothèses différentes : c'est l'hypermentalisation (surinterprétation). Normalement, ces hypothèses sont sans cesse réactualisées, leur probabilité recalculée au fil des nouvelles données du contexte disponible, selon un processus Bayésien.

Les domaines d'application de la ToM en psychopathologie adulte concernent principalement la psychose, et notamment le trouble bipolaire (26), l'autisme (27) et la schizophrénie (Cf infra.) qui présentent un déficit en ToM (que ce soit sur un versant hypo ou hypermentalisation).

Ci-dessous sont résumées les différents domaines de la cognition sociale avec des exemples de tests dans chaque domaine.

Table 1. Social Cognition Domains and their Descriptions

Domain	Description	Example of a Prototypical Task
Theory of mind (ToM)	<p>Definition: The ability to interpret an individual's speech and actions in terms of his or her intentions, knowledge, and beliefs</p> <p>Tasks involve inferring mental states from facial expressions or perspective-taking</p> <p>"First-order" ToM: the ability infer what another person is thinking</p> <p>"Second-order" ToM: the ability to infer what one person believes another person is thinking (ie, a "belief about a belief")</p>	<p>Reading the Mind in the Eyes task³²: requires that one infer the mental state of a person only by looking at a photograph of the person's eyes</p>
Social perception	<p>Definition: The ability to understand and appraise social roles, rules, and context</p> <p>Involves using verbal and nonverbal cues in order to make inferences about a social situation</p> <p>May be central to functioning in a social context, ie, facilitating interactions with people in social settings or establishing relationships</p> <p>Can involve making critical appraisals, such as judgments of trustworthiness in other people</p>	<p>Profile of Nonverbal Sensitivity (PONS)³¹: video-taped scenes containing facial expressions, voice intonations, and bodily gestures. After watching each scene, participants were asked to select from two situations (eg, saying a prayer or talking to a lost child) that would prompt the social cues observed</p>
Social knowledge	<p>Definition: Refers to representational templates of social situations or awareness of the roles, rules, expectations, and goals that govern social situations³⁴</p> <p>Can be declarative, comprising facts and abstract concepts (eg, social scripts) or procedural (eg, rules, skills, and strategies) processes³⁵</p>	<p>Situational Feature Recognition Test (SFRT)³⁶: requires subjects to select appropriate actions from a list of actions associated with a particular social situation (eg, going to a movie), followed by a list of goals</p>
Attributional bias	<p>Definition: Attributional bias/style reflects whether one typically makes inferences about the causes of positive and negative events to internal (personal), external (other person), or situational factors</p> <p>Referred to in terms of externalizing bias (EB) vs personalizing bias (PB)</p> <p>EB is the tendency to overattribute positive rather than negative events to oneself, and PB is the tendency to attribute negative events to others rather than to situational factors</p>	<p>The Internal, Personal, and Situational Attributions Questionnaire (IPSAQ)³⁸: consists of statements describing an incident; the subject is asked to select one of three causes of the incident. Items reflect internal, external, and situational causes</p>
Emotion perception	<p>Definition: Refers to the ability to accurately identify and name emotions of others, primarily by means of facial expressions</p> <p>Emotions may also be perceived through vocal prosody</p>	<p>The Face Emotion Identification Test (FEIT)³⁷: uses the Izard/Ekman emotion photographs and asks subjects to circle one of six "basic" emotions displayed (happiness, sadness, anger, fear, surprise, and shame)</p>
Emotion processing	<p>Definition: Refers to the ability to understand emotions, discriminate between different emotions, and manage emotions and emotional reactions</p>	<p>Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT)³⁸ is part of the MATRICS battery³⁹: is self-administered, performance-based measure, comprising eight tasks. In the widely used Managing Emotions subscale (designed to measure the cognition of emotion regulation) participants must judge actions that are most effective in obtaining a specified emotional outcome for an individual in a story (eg, what a character may do to reduce his or her anger)</p>

Savla GN, Vella L, Armstrong CC, Penn DL, Twamley EW.
 Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence.
 Schizophr Bull. 2013 Sep;39(5):979-92. doi: 10.1093/schbul/sbs080. Epub 2012 Sep 4.

2. Outils d'évaluation de la cognition sociale :

Voici quelques exemples d'outils d'évaluation dans le domaine de la cognition sociale, répartis par domaine (23). Il en existe une très grande diversité dans la littérature anglophone, quelques-uns ont été traduits, mais très peu ont été validés en français en population saine, et aucune de ces traductions n'a été validée à ce jour en population psychiatrique (par exemple dans la schizophrénie comparée aux sujets sains) en France chez l'adulte. Il n'y a pas de norme concernant ces outils en langue française pour parler de déficit en cognition sociale, même si certains outils sont utilisés avec une valeur seuil constituant une indication thérapeutique à des programmes de remédiation cognitive (comme par exemple la LIS pour ToMremed). Aucun n'a été validés ni en population saine pédiatrique, ni en population pédopsychiatrique.

Aucun test spécifique n'est validé en langue française concernant la perception, les connaissances sociales, ou le style attributionnel.

Concernant les tests de reconnaissance des émotions faciales, il existe le test d'Eckman, le « Face Test » de Bordeaux, ou le Test de Reconnaissance des émotions Faciales (TREF).

La ToM est actuellement le domaine le plus étudié de la cognition sociale. De nombreux tests existent et peuvent être classés selon (27,30) :

- S'ils testent davantage la ToM implicite : en analysant la prise de décision vis à vis de situations à fort contexte social, en passant peu par la verbalisation, par exemple en enregistrant des réactions plus automatiques comme la poursuite du regard d'animations de formes géométriques de Frith-Happé (28).
- Ou davantage la ToM explicite : situations plus ou moins complexes de tromperie, d'ironie, d'humour, de malaise où on demande au sujet d'expliquer des comportements qui nécessitent d'inférer un état mental à autrui à partir d'histoires lues, de vidéos, de bandes dessinées... Par exemple dans la Hinting Task (29), très utilisée dans la littérature anglo-saxonne, on cherche à explorer la compréhension de sous-entendus. Par exemple :

Paul doit aller à un entretien et est retard. Pendant qu'il nettoie ses chaussures, il dit à sa femme, Jane « je veux porter cette chemise bleue, mais elle est très froissée ». Question : que veut vraiment Paul quand il lui dit ça ? En cas de non réponse, on complète, Paul ajoute : « il est dans le panier à repasser ». Question : qu'est-ce que Paul veut que Jane fasse ? ».

Devant l'absence d'outil standardisés, validés et utilisables chez l'enfant ou l'adolescent, l'évaluation d'un éventuel déficit doit nécessairement être clinique. Il faut s'appuyer des traductions d'outils non validés pour se faire une idée.

Si de tels tests existaient chez l'enfant et l'adolescent, il serait important d'avoir des versions de tests compatibles avec l'âge car les performances augmentent rapidement et les tests présentent rapidement un effet plafond (un âge après lequel tous les enfants et adolescents sains réussissent le test très largement).

Enfin, il est important de noter que l'évaluation des performances intellectuelles qui sont habituellement utilisés chez l'enfants et découpent l'intelligence en 4 sous-domaines (WISC par exemple : raisonnement perceptif, compréhension verbale, mémoire de travail, vitesse de traitement) ne permettent pas d'isoler un déficit éventuel des fonctions exécutives ou de la cognition sociale. Or, ce sont les tests les plus utilisés chez l'enfant et l'adolescent (avec les tests de personnalité type TAT ou Rorschach).

3. Structures cérébrales impliquées :

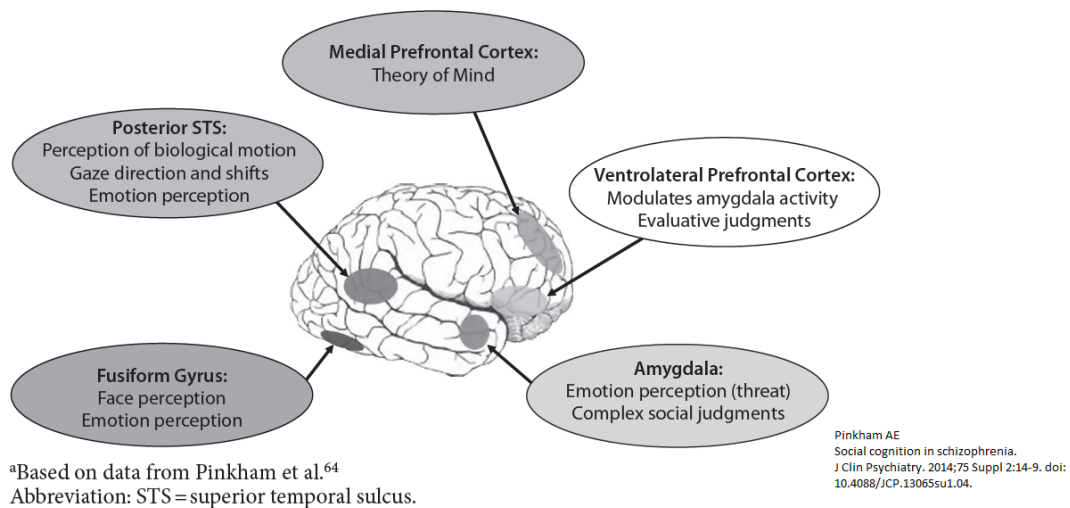
D'après les études de neuro-imagerie anatomiques et fonctionnelles, les bases neurales des activités impliquées dans la cognition sociale sont larges et impliquent les différents lobes du néocortex, bien que certains hubs aient été identifiés (des régions particulièrement impliquées et connectées).

L'intégration sensorielle est effectuée dans les zones impliquées (visuel dans le lobe occipital, auditif dans le lobe temporal etc) après passage thalamique. Certaines régions cérébrales ont une orientation davantage spécialisée, leur dysfonctionnement ayant été corrélées aux performances des tests de cognition sociale plus spécifiquement certains hubs dans le cadre de la schizophrénie (31,32) :

- Le gyrus fusiforme et le sillon temporal supérieur ont été impliqués dans la reconnaissance des visages et des émotions faciales.
- L'amygdale est impliquée dans l'orientation de l'attention vers un stimulus discriminatif, orienté par l'émotion (notamment par la peur).
- Le cortex préfrontal médian a été impliqué dans les déficits en théorie de l'esprit.

- Le cortex préfrontal ventrolatéral est impliqué dans la modulation / l'inhibition de la réponse émotionnelle de l'amygdale au stimulus en lien avec les jugements sur la situation.

Figure 2. A Neural Basis of Social Cognition^a



4. La cognition sociale comme lien entre le fonctionnement social et processus cognitifs élémentaires :

Faire le lien entre d'une part, la cognition sociale testée en laboratoire ou au cours de la consultation de neuropsychologie, et d'autre part le fonctionnement social au quotidien est essentiel pour valider la pertinence de ces concepts en pratique clinique.

a. Définition du fonctionnement social :

Le fonctionnement social représente l'ensemble des situations dans lesquelles le patient va être amené à interagir avec autrui pour assurer ses besoins (33). Il présente des aspects quantitatifs (qui ? combien de fois ? quel contexte ? ...) et qualitatifs (qualité de l'interaction, capacités en communication...). L'objectif de l'établissement d'une communication est d'assurer un besoin spécifique du patient ou de ses proches dans le cadre du groupe en coopération (obtenir des informations, provoquer une action, maintenir des liens affectifs, effectuer une tâche...). Différents domaines sont concernés : familial, scolaire, social, sentimental, activités de loisir, activités domestiques, au marché, mobilité, communication,

gestion de sa santé... et, en situation normale, la diversité des domaines et des situations croît avec l'âge, durant l'adolescence et l'âge adulte.

La notion de compétence sociale est également importante. Il s'agit de l'ensemble des outils et techniques appartenant au registre comportemental dont dispose le patient pour résoudre une situation problème en interaction avec autrui en vue de réaliser ses objectifs. En thérapie cognitivo-comportementale (34), les ateliers d'affirmation de soi permettent spécifiquement d'entraîner des compétences sociales en proposant un ensemble d'outils utiles pour des interactions sociales de qualité : par exemple faire une demande, refuser une demande, exprimer des sentiments et de l'affection, accepter les compliments ou l'affection des autres, formuler une critique ou exprimer de la colère, recevoir une critique ou faire face à la colère des autres, mettre un terme à l'affrontement, des techniques de contre-manipulation... D'autres modes de communication non affirmés font appel à d'autres compétences sociales qui peuvent être utiles dans d'autres contextes (attitude passive, attitude agressive, attitude perverse...).

Une cognition sociale efficiente est essentielle pour que les compétences soient utilisées au bon moment de façon adaptée au cours de l'interactions. Elle permet de donner du sens à la communication (« pourquoi je le fais », « comment je fais pour parvenir à mes objectifs ») en donnant du sens au comportement d'autrui.

Une évaluation du fonctionnement social doit permettre de quantifier différents aspects du fonctionnement social d'un individu (nombre d'interlocuteurs, qualité des échanges sociaux, compétences en bavardage social, compétences en communication, ...) et les comparer par rapport à une norme objective (hétéroévaluation) (35). On note par exemple chez l'enfant la CGAS (Children Global Assessment Scale) (36) qui évalue le fonctionnement global de l'enfant sur une échelle de 0 à 100, ou la PAS (Premorbid Adjustment Scale) (37), en anglais, non traduite ni validée en français, qui évalue le niveau de fonctionnement prémorbide des patients et qui a été corrélée avec le pronostic à long terme des troubles mentaux plus globalement. De même, ces évaluations doivent obligatoirement s'interpréter en fonction des besoins de la personne. Une évaluation subjective de la qualité des interactions sociale est donc nécessaire. Quelques outils existent en langue française et ont été validés, comme par exemple le QSF (Questionnaire de Fonctionnement Social) (35), un auto-questionnaire évaluant la fréquence des comportements en situation sociale et la qualité globale ressentie de ces interactions chez

l'adulte. Il n'y a pas d'outil d'évaluation subjective du fonctionnement et des interactions sociales à ma connaissance chez l'enfant et l'adolescent.

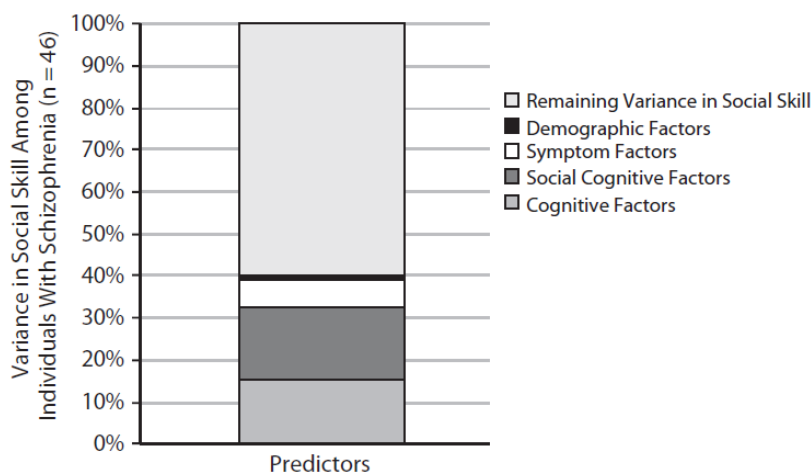
b. Lien entre fonctionnement social et cognition sociale :

Il existe une corrélation entre les différents champs de la cognition sociale dans le cadre de la schizophrénie chez l'adulte et le fonctionnement social, comme l'atteste une méta-analyse de **Salva et al (2013, NIMH) (30)** :

- Perception émotionnelle : taille d'effet large sur la variance du fonctionnement social dans le cadre de la schizophrénie ($g = 0,89$; $[0,72-1,05]$; $p < 0.001$)
- Traitement émotionnel : taille d'effet large ($g = 0,88$; $[0,58 - 1,17]$; $p < 0.001$)
- Perception sociale : taille d'effet large ($g = 1,04$; $[0,79 - 1,2]$; $p < 0.001$)
- Connaissances sociales : taille d'effet moyen ($g = 0,54$; $[0,37 - 0,72]$; $p < 0.001$)
- Biais attributionnel : résultats non significatifs.
- Théorie de l'esprit : taille d'effet large ($g = 0,96$; $[0,83 - 1,09]$; $p < 0.001$)

La question d'un lien de causalité, au moins partiel, de la cognition sociale sur le fonctionnement social est très probable. La stratégie de remédiation cognitive dans le cadre de la schizophrénie a pour objectif, en améliorant les performances en ToM, en perception et traitement émotionnel et en perception sociale, est d'améliorer le fonctionnement social du patient en se basant sur l'hypothèse de cette causalité.

Figure 1. Social Cognition Predicts Social Skill in Patients^a



Pinkham AE.
Social cognition in schizophrenia.
J Clin Psychiatry. 2014;75 Suppl 2:14-9. doi:
10.4088/JCP.13065su1.04.

^aBased on data from Pinkham and Penn.²⁶

c. Lien entre cognition sociale et processus cognitifs élémentaires :

On désignera ici sous le terme de processus cognitif élémentaire les processus cognitifs attentionnels, de mémoire, les fonctions exécutives, le calepin visuo-spatial, le langage ; c'est-à-dire ce qui permet de percevoir et de traiter certains types d'informations (stimulus visuel, auditif, etc.), de les stocker et les restituer sous forme d'action (motrice / verbale).

La bonne exécution des fonctions cognitives sociales dans le cadre de la schizophrénie est partiellement dépendante des processus élémentaires et du QI (38), au moins en ce qui concerne la ToM (et plus encore de haut niveau), la perception sociale et la reconnaissance émotionnelle. La variance du déficit dans ces domaines est déterminée par la présence de déficit des processus élémentaires à hauteur de 30 % (39) lorsqu'on combine les performances des fonctions exécutives (inhibition, flexibilité mentale, planification / anticipation), de la mémoire visuelle et verbale, des processus attentionnels et de la vitesse de traitement. C'est-à-dire que 30 % des performances en cognition sociale varient en fonction des performances des processus cognitifs élémentaires.

Les déficits dans ces domaines se retrouvent dans les formes déficitaires et non déficitaires de la schizophrénie, par rapport aux sujets contrôles (40). Une méta-analyse de **Fett et al (2011) (41)** retrouve une corrélation modérée entre processus neurocognitifs élémentaires et cognition sociale. Ainsi, il est nécessaire, pour interpréter correctement les données recueillies dans le cadre de la cognition sociale, de les mettre en exergue avec les performances des processus cognitifs élémentaires qui les sous-tendent.

La cognition sociale représente le lien entre les fonctions cognitives élémentaires et le fonctionnement social (42). L'effet de l'amélioration des performances cognitives élémentaires sur le fonctionnement social passe par une amélioration des performances en cognition sociale. L'amélioration du fonctionnement social (perçu par le patient / par la famille et les pairs, les soignants, ou objectivable par des échelles) et l'augmentation de l'autonomie du patient, sont les véritables objectifs de la remédiation cognitive. Ils sont, encore une fois, à considérer à la des objectifs du patient et de son entourage.

5. Développement de la cognition sociale chez l'enfant et l'adolescent :

Le développement des processus de la cognition sociale est un processus long qui débute tôt dans l'histoire de l'individu. Il s'affine et se complexifie progressivement avec l'expérience. Comme tout processus cognitif, il repose sur l'apparition et l'amélioration progressive de circuit neuronaux qui supportent la fonction cognitive. Les concepts de neuroplasticité et de neurodéveloppement seront abordés parce qu'ils permettent de mieux comprendre le rationnel de l'utilisation de la remédiation cognitive, comme tout processus d'apprentissage en général.

a. Concept de neuroplasticité et neurodéveloppement :

La plasticité cérébrale sera abordée au sens large, c'est-à-dire sous l'angle de l'ensemble des règles qui régissent le comportement du neurone au sein du système nerveux central visant à modifier son fonctionnement ou sa structure pour qu'il puisse assurer au mieux sa fonction. Ces règles sont en lien avec le développement cérébral génétiquement programmé, avec les stimulations apportées par le milieu biologique du neurone (hormones, neurotransmetteurs, ...) ou l'environnement externe (stimulus externes visuels, auditifs, ... qui amènent à la formation d'un potentiel d'action dans le neurone).

Parce qu'il s'agit d'un sujet complexe, nous considérerons deux niveaux de complexité, celui du neurone et celui de l'interaction entre les neurones (circuit de neurones). La question, bien qu'elle soit encore aujourd'hui du domaine de la recherche, est « Comment fait le neurone, à son échelle, pour s'organiser en réseau afin de supporter les différentes fonctions cognitives ? ».

Concernant le neurodéveloppement (43), de la naissance à l'âge adulte, la structure cérébrale présente d'importantes modifications en termes de génération de neurones, de migration, de maturation, concernant le volume cérébral, la taille des ventricules latéraux, le rapport substance grise / substance blanche, la connectivité (au niveau local ou à longue distance) entre les différentes aires cérébrales supportrices des différentes fonctions, les processus de myélinisation.

La maturation de certains circuits s'effectue également en lien avec un environnement hormonal particulier durant l'adolescence. Les œstrogènes chez la femme et la testostérone chez l'homme ont une fonction organisatrice du système nerveux central (par exemple en ce qui concerne les processus visuo-constructifs chez l'homme) et activatrice de certains comportements (44).

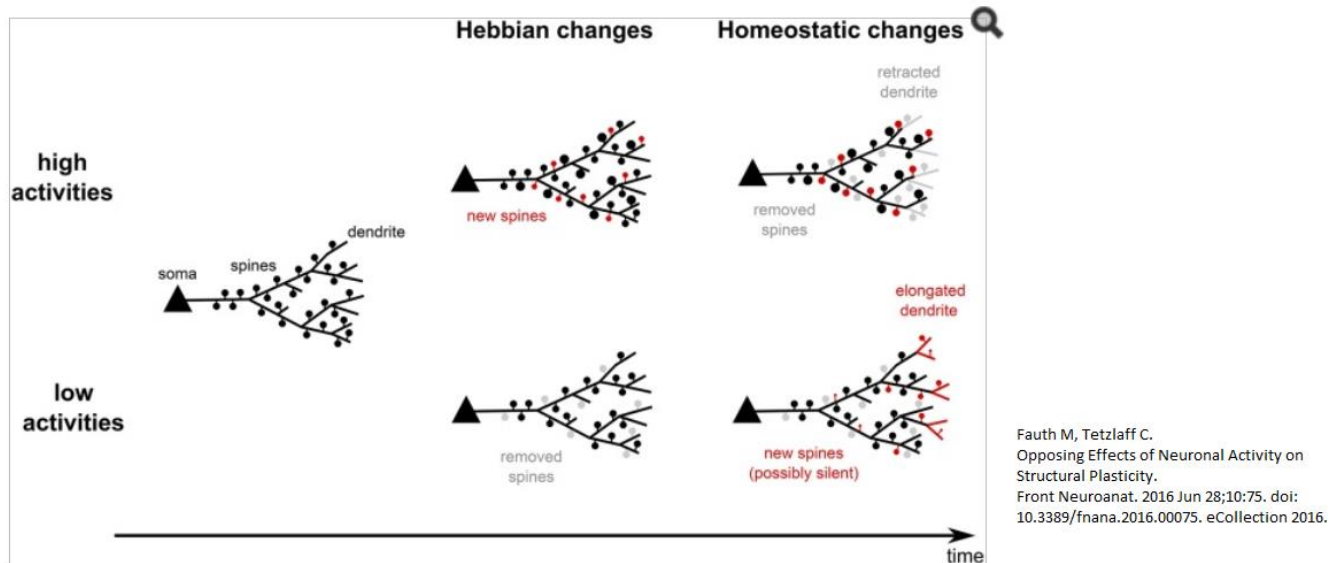
A chacune de ces étapes, il existe des modifications dans les expériences internes et externes accessibles à l'individu, dans le milieu biologique du neurone, dans le tonus des différents neurotransmetteurs (dopaminergiques, noradrénergiques, ...), en accord avec les règles génétiquement définies avant la naissance. Le neurone fait évoluer sa structure et son fonctionnement dans une dynamique de coopération et de compétition avec les autres neurones des circuits auxquels il appartient, en lien avec tous ces facteurs. Et ce, jusqu'à une phase d'équilibre dynamique. De l'enfance à l'âge adulte, des connexions se font et se défont continuellement en fonction des nouvelles données de l'environnement externe (les stimuli) ou des changements dans le milieu extracellulaire du neurone (par exemple la présence de cortisol, d'adrénaline, testostérone, œstrogènes, etc).

Les règles d'organisation structurelle de cette plasticité, partiellement connues, concernent principalement (43) la plasticité structurelle du neurone (forme, sa taille, le nombre de ses prolongements et de ses synapses, ...), la myélinisation dépendante de l'activité qui impacte principalement la vitesse de conduction de l'information à travers le réseau (notamment à longue distance), et la plasticité synaptique dépendante de l'activité (type de neurotransmetteur, nombre de vésicules, nombre de récepteurs, présence d'autorécepteurs...).

La plasticité structurelle du neurone est liée deux facteurs principaux (45) :

- La **plasticité structurelle de Hebb** (dépendante de l'activité du neurone) : un haut niveau d'activité favorise des modifications structurelles qui vont conduire à une augmentation de la transmission synaptique, l'augmentation du nombre de prolongements, du nombre de synapses... Le comportement du neurone est de rechercher une maximisation de son utilisation dans le réseau.
- La **plasticité structurelle homéostatique**, dont le but est de stabiliser le réseau en diminuant le nombre de synapses de prolongement. Plus un neurone possède de

synapses, plus il a de contact avec d'autres neurones et plus il a de risques d'être instable. L'objectif est neuroprotecteur.



Les neurones et surtout leur organisation complexe en circuit supportent les différentes fonctions cognitives, y compris les fonctions de cognition sociale, qui vont émerger dans la petite enfance puis se développer et se perfectionner avec la maturation cérébrale qui se poursuit jusqu'à l'âge adulte (46). Parmi toutes les connexions possibles, celles qui resteront seront celle qui permettront au neurone d'avoir le plus d'activité (plasticité structurelle de Hebb) avec un nombre raisonnable de synapses (processus homéostatique) dans un environnement biologique particulier.

Les expériences sensorielles précoces jouent un rôle majeur dans l'émergence et l'organisation des fonctions cognitives (recrutement de neurones), puis leur perfectionnement par surentraînement (augmentation de l'efficacité synaptique). Cela concerne l'apprentissage et le rappel de patterns observés dans le monde, le raffinement des mouvements, l'amélioration de la prédiction pour l'obtention d'une récompense...

Il s'agit d'un champ très actif de la recherche et tous les mécanismes qui régissent le comportement du neurone in vivo n'ont pas été élucidés (entre autres pour des raisons éthiques). Mais il semblerait que ces règles soient considérablement plus simples que les événements cognitifs complexes qui vont en résulter.

b. Développement de la cognition sociale chez l'enfant et l'adolescent :

Elle a beaucoup été étudiée chez le nouveau-né et au début de l'enfance dans ses modalités visuelles (47). Plusieurs compétences émergent rapidement après la naissance :

- Sensibilité au regard : le nourrisson fixe plus longtemps le regard de son interlocuteur.
- Préférence pour le mouvement biologique (dont fait partie le regard de l'interlocuteur, entre autres).
- Imitation.

Ces 3 composantes sont présente dès la naissance (innées), et servent de fondement au développement d'autres compétences que sont :

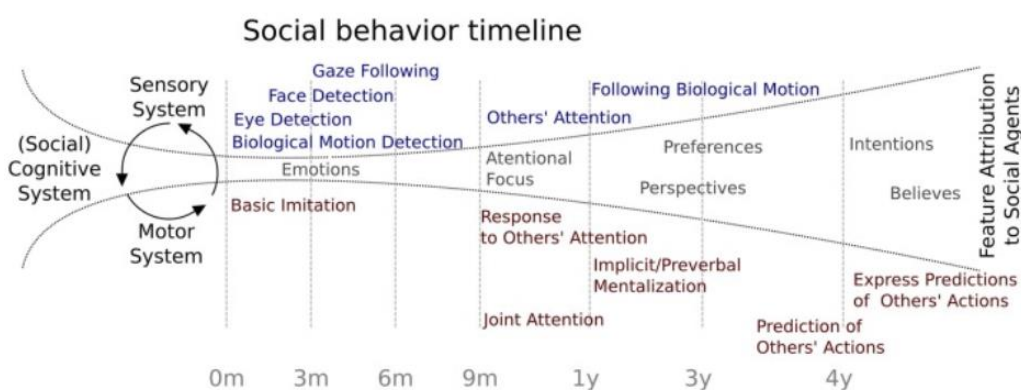
- Reconnaissance de la présence d'un visage à partir de 3 – 4 mois.
- Poursuite du regard sur les objets en mouvement.

Ces deux éléments permettent de détecter la présence d'un agent social, et sont développés à l'interaction de facteurs génétiques prédisposants et d'une exposition à l'environnement social primitif qui joue un rôle majeur. Chez les prématurés, c'est le temps d'exposition ex-utero qui est important : ces compétences sont développées un mois plus tôt chez des bébés nés un mois plus tôt.

Vont ensuite se développer progressivement une compréhension des autres avec l'émergence de processus plus complexes :

- Attention conjointe à partir de 9 mois (d'abord initiée par le partenaire puis par l'enfant lui-même) qui permet d'identifier ce qui est regardé, où porte l'attention de son interlocuteur.
- Prise de perspective sociale en distinguant la mère des autres, le père des autres etc.
- La ToM implicite qui se développe progressivement.

A partir de 24 mois l'enfant est capable de comprendre que l'autre peut avoir des perspectives ou des préférences qui ne sont pas les siennes. L'objectif constant dans l'acquisition de ces compétences est d'améliorer sans cesse la prédiction de l'objet qui sera désigné, plus généralement ce qui recrute l'attention d'autrui. L'enfant comprendra que l'attention d'autrui n'est pas nécessairement portée sur un événement ou un objet de l'environnement extérieur. Alors, les compétences de mentalisation vont progressivement se complexifier et s'affiner (48). Elles suivent l'évolution des fonctions exécutives et mnésiques jusqu'à l'âge adulte. A partir de 7 ans, les raisonnements de second ordre deviennent possibles. A partir de 9 ans l'enfant est capable de comprendre l'ironie.



Soto-Icaza P, Aboitiz F, Billeke P. Development of social skills in children: neural and behavioral evidence for the elaboration of cognitive models. *Front Neurosci.* 2015 Sep 29;9:333. doi: 10.3389/fnins.2015.00333. eCollection 2015. Review.

Social behavior timeline. Chronology of major social behavior milestones during childhood. Blue indicates evidence related to sensory system maturation and red indicates findings related to motor system maturation. In gray are represented possible feature attributions to social agents.

Concernant le développement du traitement de l'information émotionnelle, les émotions primaires (tristesse, colère, joie, peur, dégoût, surprise) sont déjà présentes dès la naissance. Les émotions secondaires apparaîtront progressivement. Par exemple la fierté ou la jalousie, émergent dès 3 ans ; l'ironie à partir de 9 ans.

Chez l'adolescent (49), il existe à la fois une très grande diversification des contextes sociaux par rapport à l'enfance, et une modification de l'environnement biologique, hormonal, avec la puberté. Les relations interpersonnelles deviennent plus nuancées, certaines relations avec les pairs peuvent être impersonnelles, l'émergence de comportement sexualisés et de relations sentimentales...

Les modifications comportementales durant l'adolescence représentent le premier risque de décès dans ce groupe (agressions, crimes, promiscuité, conduite dangereuse, utilisation de drogues...) dans un contexte de diminution d'autocontrôle, de recherche de nouveauté croissante et de pression exercée par les pairs (49). L'investissement émotionnel

avec les pairs est également différent de celui de l'adulte et de l'enfant, avec des interactions moins abstraites, plus situées, plus intenses émotionnellement. Elle représente une période d'adaptation à risque avec une augmentation des épisodes de dépression et d'anxiété (notamment qui peuvent précéder la schizophrénie) qui s'achèvera avec l'accession à l'autonomie et la stabilisation plus ou moins aboutie des facteurs individuels (tensions internes et externes).

L'adolescent accède progressivement à la notion que son comportement social a des conséquences qui peuvent être lourdes, au fait qu'il a probablement des possibilités d'agir pour son futur à court et long terme. Ce qui alimente encore une fois la nécessité d'améliorer son potentiel de prédiction de son comportement et celui d'autrui.

Il existe une grande plasticité neuronale, de fait, durant l'enfance et l'adolescence. Les modifications anatomiques à l'imagerie au cours de la maturation cérébrale sont des conséquences du développement : du fait de modifications corporelles (croissance et modifications du schémas corporel), de modifications hormonales (avec la puberté), de nouvelles expériences ... Inversement, la diversification de la nature des interactions sociales est rendue possible parce qu'il s'agit d'une période propice à leur développement, la structure cérébrale est dotée pour les recueillir, si les besoins sont là et si l'environnement le permet. Les modifications comportementales au cours de l'adolescence traduisent une plasticité importante au cours de l'enfance et de l'adolescence, mais cette neuroplasticité peut être la conséquence de ces modifications autant que la cause (co-construction).

C. LES TROUBLES DU SPECTRE DE LA SCHIZOPHRENIE : INTERET DE LA COGNITION SOCIALE

1. Description générale des troubles du spectre de la schizophrénie :

a. Généralités

Dans ce chapitre nous allons définir le cadre nosographique dans lequel nous appliquerons les outils et grilles de lecture dégagés précédemment. Nous nous intéresserons aux troubles du spectre de la schizophrénie (TSS) en général avant de décrire les formes débutant chez l'enfant et l'adolescent.

i. Présentation clinique :

Ici nous aborderons la schizophrénie sous l'angle du trouble du spectre de la schizophrénie (TSS). Il s'agit d'un terme introduit avec le DSM-5 (53), un diagnostic syndromique complexe, hétérogène, pouvant présenter des symptômes divers et variés dont aucun n'est pathognomonique, et qui sont de 3 ordres différents (50,51) :

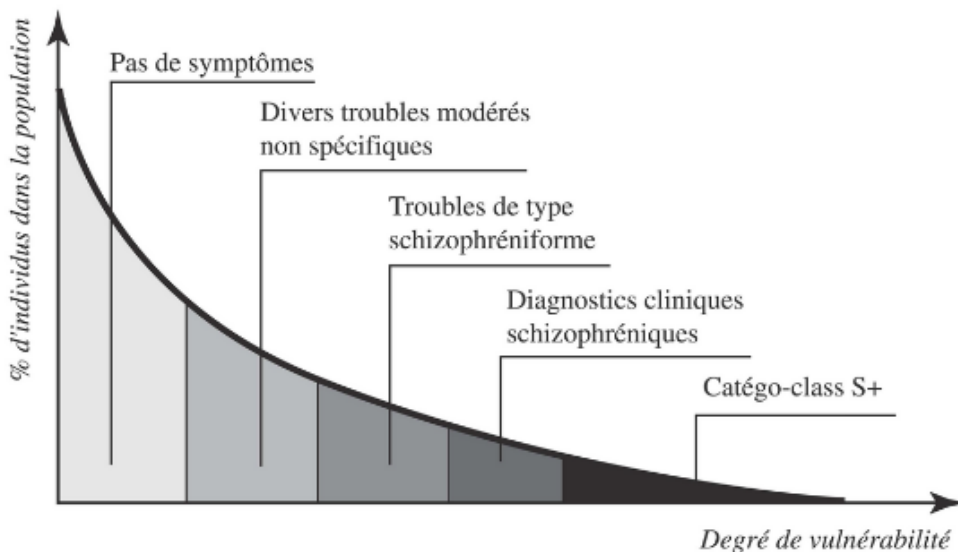
- Les *symptômes positifs* : hallucinations, idées délirantes et désorganisation conceptuelle, excitation, idées de grandeur, méfiance / persécution, hostilité... domaine où le traitement par neuroleptique présente généralement un intérêt.
- Les *symptômes négatifs* : émoussement affectif, retrait affectif, mauvais contact, repli social passif / apathique, difficultés d'abstraction, absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation, pensée stéréotypée... peu accessibles au traitement neuroleptique, plus stables.
- Les *troubles neurocognitifs* et de la cognition sociale, souvent présents avant le premier épisode psychotique et relativement stables dans le temps, peu accessible au traitement neuroleptique également.

Etant donné la diversité des symptômes possibles, certains patients peuvent présenter un TSS sans avoir un seul symptôme en commun. La notion de spectre est utilisée car tous les intermédiaires sont possibles entre les différentes formes de la schizophrénie. Tous les symptômes peuvent s'associer, aucun symptôme n'est incompatible avec un autre. La définition

du TSS est uniquement clinique, et ne présage en aucun cas du processus physiopathologique sous-jacent.

Les patients présentant ces symptômes doivent présenter une altération du fonctionnement (y compris social tel qu'il a été décrit) et de l'autonomie suffisante pour parler de trouble psychiatrique.

Etant donné la très grande variété de symptômes et des nuances possibles, dans la notion de TSS on retrouve par continuité toutes les formes de la schizophrénie (paranoïde, déficitaire, simple, ...) au même titre que les trouble de personnalité schizotypique et trouble schizoïde, le trouble délirant, le trouble schizo-affectif, le trouble psychotique bref / trouble schizophréniforme (53). Ces formes ont été rattachées au TSS dans le DSM-5 sous la même entité devant des arguments similaire à ceux qui seront discutés plus bas dans le cadre de la schizophrénie à début précoce et très précoce.



Bourgeois, Marc-Louis.
« Chapitre IV - Les explications de la schizophrénie psychopathologie et étiopathogénie »,
Les schizophrénies. Presses Universitaires de France, 2017, pp. 81-105.

Cette variété clinique du TSS s'exprime également au cours de son évolution. Elle présente dans sa forme classique différentes phases :

- Une **phase développementale** précoce.
- Une **phase prodromale** qui dure 5 ans avant le début de la maladie, caractérisée par la présence de symptômes négatifs et cognitifs, des modifications du fonctionnement social, des épisodes thymiques (dépression, manie) ainsi que des symptômes psychotiques atténués.

- La *phase symptomatique / de décompensation*, avec le premier épisode psychotique aigu, la présence de symptômes positifs, les symptômes négatifs et cognitifs sont constitués, unique ou multiple.
- La *phase de rémission* après l'entrée dans les soins, avec une action du traitement neuroleptique le plus souvent sur le délire, les hallucinations et la désorganisation (rémission partielle ou complète), mais peu d'action sur les symptômes négatifs et cognitifs.
- Des *phases de rechute*, en lien ou non avec l'observance du traitement.
- Une *phase de déclin progressif* avec altération progressive de l'autonomie et au niveau cognitif.

Bien qu'il s'agisse d'une évolution type de la pathologie, la notion de spectre se retrouve également ici, avec tous les intermédiaires possibles (52) : certaines phases sont absentes, l'âge de début qui varie fortement, la durée des épisodes, leur résistance au traitement... Il existe une importante variabilité inter-individuelle concernant l'évolution elle-même. De même, l'efficacité des neuroleptiques est variable et des formes résistantes au traitement existent. Des recherches sont en cours pour tenter définir des sous-catégories de schizophrénie et mieux prédire la réponse au traitement médicamenteux chez ces patients.

Quelques notions de vocabulaire complémentaires. La notion de groupe à haut risque (Ultra-Haut Risque = *UHR*) est définie à visée prospective, le but est de prédire la probabilité d'apparition d'un TSS à partir de facteurs de risques ; alors que la phase prodromale est déterminée rétrospectivement (également d'intérêt pronostic mais pour le TSS et sa détection précoce).

Lorsqu'il existe une accumulation de risque suffisant (notamment à la CARMS, qui est un outil développé pour approcher de ce risque), le groupe à UHR possède 20 - 30 % de risque de développer la maladie dans les 2 ans (54).

Enfin, le premier *épisode psychotique aigu* qui représente la première fois où les symptômes positifs de la maladie s'expriment, parfois très longtemps après le début insidieux de la maladie (phase prodromale).

Le TSS est un diagnostic d'exclusion (53). Pour parler de TSS – maladie, il est nécessaire que l'ensemble des examens complémentaires reviennent négatif. L'état ne doit pas être attribuable à une affection neurologique (tumeur cérébrale, événements vasculaires,

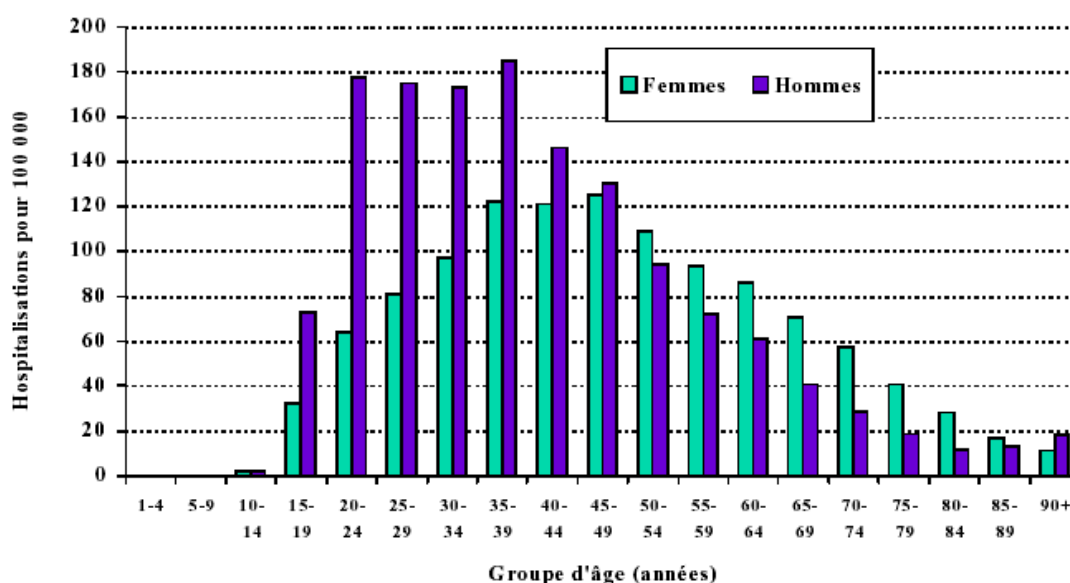
infections, auto-immunité, maladies de surcharge, calcifications, ...), à des troubles métaboliques, une anomalie génétique ou chromosomique (22q11 par exemple), ni à une consommation de toxiques (pharmacopsychoses). Des critères de durée sont également présents. Il est nécessaire que l'ensemble des examens complémentaires reviennent négatifs. Il n'y a pas de test diagnostic de la schizophrénie (biologie, imagerie...) pour faire le diagnostic.

ii. Epidémiologie :

Il s'agit d'une maladie fréquente (**51**), avec 8 à 40 nouveaux cas par 100 000 habitants par an. La prévalence selon les régions oscille entre 0,2 et 1 % de la population. La prévalence vie-entière est de 0,3 à 0,7 %. Le bagage génétique est important mais ni nécessaire ni suffisant au déclenchement de la maladie. De nombreux autres facteurs de risque ont été identifiés :

- Développementaux : naissance en hiver, infection et complications obstétricales et néonatales, famine pendant la grossesse...
- Environnementaux : vivre en milieu urbain, cannabis, stress social, immigration, isolement...

Figure 3-1 Hospitalisations pour schizophrénie* dans les hôpitaux généraux pour 100 000 par groupe d'âge, Canada, 1999-2000



* Diagnostic le plus responsable

Sources : Centre de prévention et de contrôle des maladies chroniques, Base de données sur la morbidité hospitalière utilisée par Santé Canada, Institut canadien d'information sur la santé

Elle est rare avant 15 ans et après 40 ans, avec une incidence maximale entre 15 et 25 ans, il n'existe pas de limite d'âge dans les critères diagnostiques. Il existe un sex-ratio en faveur des hommes à l'adolescence et qui s'inverse après 30 ans, pour globalement atteindre 1 en population plus âgée.

Des facteurs pronostics se dégagent également **(55,56)** :

- L'âge de début : plus l'âge du premier épisode psychotique est précoce, moins bon est le pronostic fonctionnel, plus les troubles cognitifs et les symptômes sont importants, plus le risque que le patient résiste au traitement est important, avec nécessité d'augmenter les posologies, de mettre en place de la CLOZAPINE ou des associations de neuroleptiques.
- Un début brutal de la maladie est de meilleur pronostic qu'un début insidieux et progressif.
- La durée sans traitement et la précocité de la prise en charge sont également des facteurs pronostics majeurs.

b. Déficits de la cognition sociale dans la schizophrénie chez l'adulte :

Dans la première partie, nous avons approché une définition de la cognition sociale, de ses différentes dimensions (reconnaissance des émotions, perception et connaissance sociale, biais attributionnel et ToM), leur intérêt en tant que médiateur entre les fonctions cognitives élémentaires d'un côté et le retentissement fonctionnel de l'autre. Nous avons également considéré certaines des structures cérébrales susceptibles de jouer rôle dans ces fonctions et la façon dont elles évoluent au cours du développement.

Dans les groupes de patients présentant une schizophrénie, toutes les dimensions de la cognition sociale sont altérées, notamment en ToM, perception sociale, traitement émotionnel de façon constante, comparée aux sujets sains **(30)** ou aux patients bipolaires **(56)**, et ce, en dépit de l'hétérogénéité des outils de mesure de la cognition sociale utilisés dans les études. Une analyse de confirmation en facteur de **Mehta et al. (2014) (58)** a permis de dégager 3 composantes principales de l'altération du fonctionnement social dans le cadre de la schizophrénie chez l'adulte qui :

- Le traitement socio-émotionnel : perception sociale et traitement de l'information émotionnelle regroupés.
- Les habilités socio-inférentielle : ToM et biais de personnalisation.
- Le biais d'externalisation.

Cela signifie que les performances aux tests au sein de ces facteurs ont tendance à varier dans le même sens. Ainsi, des résultats faibles en perception sociale prédisposent à de moins bons résultats en traitement de l'information émotionnelle (et principalement dans la reconnaissance des visages), un déficit en ToM majore les biais de personnalisation. Le biais d'externalisation, à part, était davantage lié à la caractéristique paranoïde de la schizophrénie. S'intéresser de façon séparée aux différents domaines de la cognition sociale semble avoir une meilleure pertinence que s'ils sont utilisés au sein d'un score global.

De plus, ces 3 facteurs expliquent 65 % de la variance des résultats aux tests de cognition sociale dans la population de cette étude. Les 35 % de la variance restante doivent être expliqués par d'autres facteurs, comme par exemple la motivation prosociale, la stigmatisation... (Cf plus bas : les facteurs subjectifs de l'efficacité de la remédiation cognitive) qui n'ont pas été pris en compte dans l'étude.

Ces résultats restent pertinents lorsqu'on prend en compte les facteurs socio-démographiques, les symptômes ou les déficits des processus élémentaires (30).

Au total, les différents domaines (ToM, traitement des émotions, ...) sont plus ou moins indépendants, et ne sont pas nécessairement tous atteints dans le cadre de la schizophrénie. D'où l'intérêt de tester les différents domaines séparément.

i. Lien avec les symptômes :

Les troubles de la cognition sociale dans la schizophrénie sont relativement indépendants des symptômes positifs et négatifs (100). A l'échelle individuelle, tous les intermédiaires sont possibles : certains patients présentent des symptômes positifs importants mais n'ont pas de trouble de la cognition sociale ; d'autres ont une faible intensité des symptômes mais sont très impactés au niveau cognition sociale.

Ces déficits cognitifs ne sont pas améliorés directement par le traitement médicamenteux. Les deux domaines les plus étudiés sont la ToM et la reconnaissance des

émotions faciales. Dans ces deux domaines, on retrouve à l'échelle du groupe une corrélation modérée avec les symptômes négatifs et les symptômes de désorganisation de la schizophrénie (pour environ 25 – 30 % de la variance des résultats), mais pas avec les symptômes productifs (délire / hallucinations) (58).

ii. Cognition sociale comme marqueur-trait de la maladie :

Les différentes composantes de la cognition sociale (et notamment ToM et traitement de l'information émotionnelle) semblent être des marqueurs-trait endophénotypiques de la pathologie (59). On retrouve un gradient « *schizophrénie* >> *apparentés sains* > *non apparentés* » en termes d'intensité du déficit à l'échelle du groupe avec une liaison statistique entre patients avec schizophrénie et leurs apparentés sains (60,61). Ainsi, avoir des troubles de la cognition sociale dans un domaine chez un patient avec schizophrénie suggère de moins bons résultats chez les apparentés sains, et inversement.

Ce gradient a également été retrouvé dans un contexte « *schizophrénie* > *ultra haut risque (UHR) de transition* > *sujet non UHR* » (62). Une hypothèse possible serait que parmi les patients UHR, certains ont un déficit de la cognition sociale dans le cadre d'une schizophrénie en cours de constitution (20 - 30 % de conversion à 2 ans) (54) alors que les autres non, ce qui ferait chuter la moyenne. Des études prospectives permettraient de tester cette hypothèse.

Il n'y a pas d'étude à ma connaissance infirmant ou confirmant l'hypothèse selon laquelle un déficit dans un domaine de la cognition sociale (comme c'est le cas pour le QI, les fonctions cognitives élémentaires, ou le fonctionnement social prémorbides) serait un facteur de risque vis-à-vis de l'âge du premier épisode psychotique. Une seule étude concerne l'évaluation de la cognition sociale chez des patients avec schizophrénie de plus de 60 ans, et retrouve un lien entre intensité des troubles de la cognition sociale à cet âge et l'âge de début plus précoce de l'apparition des troubles (63).

iii. Stabilité des performances en cognition sociale :

Les troubles de la cognition sociale sont relativement stables au cours de l'évolution de la schizophrénie chez l'adulte, au même titre que les autres fonctions cognitives élémentaires (mémoire, attention, fonctions exécutives...). Ils sont très peu influencés par les épisodes psychotiques aigus et la rémission, sur une étude longitudinale sur 5 ans de **McCleery et al, 2016** (64).

Ils prennent racine tôt au cours de l'évolution, dès la phase prodromale, et vont gêner la bonne compréhension du comportement social d'autrui, ainsi que l'apprentissage des compétences sociales, favorisant un isolement des pairs, privant l'enfant / l'adolescent / l'adulte d'autres expériences interpersonnelles. Ce qui l'empêche de se surentraîner à l'acquisition et la consolidation de ces compétences, et ainsi de suite.

Ce cercle vicieux peut permettre d'expliquer dans une perspective neurodéveloppementale, une dégradation à la fois des performances en cognition sociale et en fonctionnement social, et une fois qu'ils sont installés, leur stabilité.

iv. Lien avec le fonctionnement social :

Il a été montré que la cognition sociale représente un médiateur entre les déficits en processus élémentaires (notamment mémoire de travail, attention et fonctions exécutives) et le retentissement fonctionnel (sur la capacité à entreprendre des études, avoir un emploi, augmenter son cercle de connaissances et d'amis...) (65). Il est lié aux deux domaines, alors que les liens entre processus élémentaires et retentissement fonctionnel n'était pas constant (66).

Dans le cadre de la schizophrénie, la présence d'une altération de la cognition sociale représente un facteur de mauvais pronostic du retentissement fonctionnel (social) de la pathologie.

v. Liens avec l'imagerie cérébrale :

Les déficits de la cognition sociale ont été mis en lien dans le cadre de la schizophrénie adulte avec des modifications cérébrales sur l'IRM fonctionnelle dans une population de malades par rapport à une population de sujet sain de certains hubs **(31,32)** :

- Une diminution de l'activation du gyrus fusiforme a été corrélée aux déficits de reconnaissance des émotions faciales et de régulation émotionnelle.
- Une augmentation de la réponse de l'amygdale en lien avec la présentation de visages neutres / stimulus neutre ont été retrouvés chez les patients présentant des symptômes paranoïaques ou une diminution dans le cadre de l'émoussement affectif.
- Une diminution de l'activation du cortex préfrontal médian et ventrolatéral ont été corrélés à un déficit en théorie de l'esprit.

La connaissance et perception sociale ainsi que le biais d'attribution ne semblent pas liés à des modifications de l'activité cérébrale dans une région spécifique du cerveau, ce qui impliquerait que ce sont des fonctions intégrées plus globalement et que de nombreuses régions sont impliquées (pas de hub fonctionnel).

c. Cadre conceptuel :

i. Hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie :

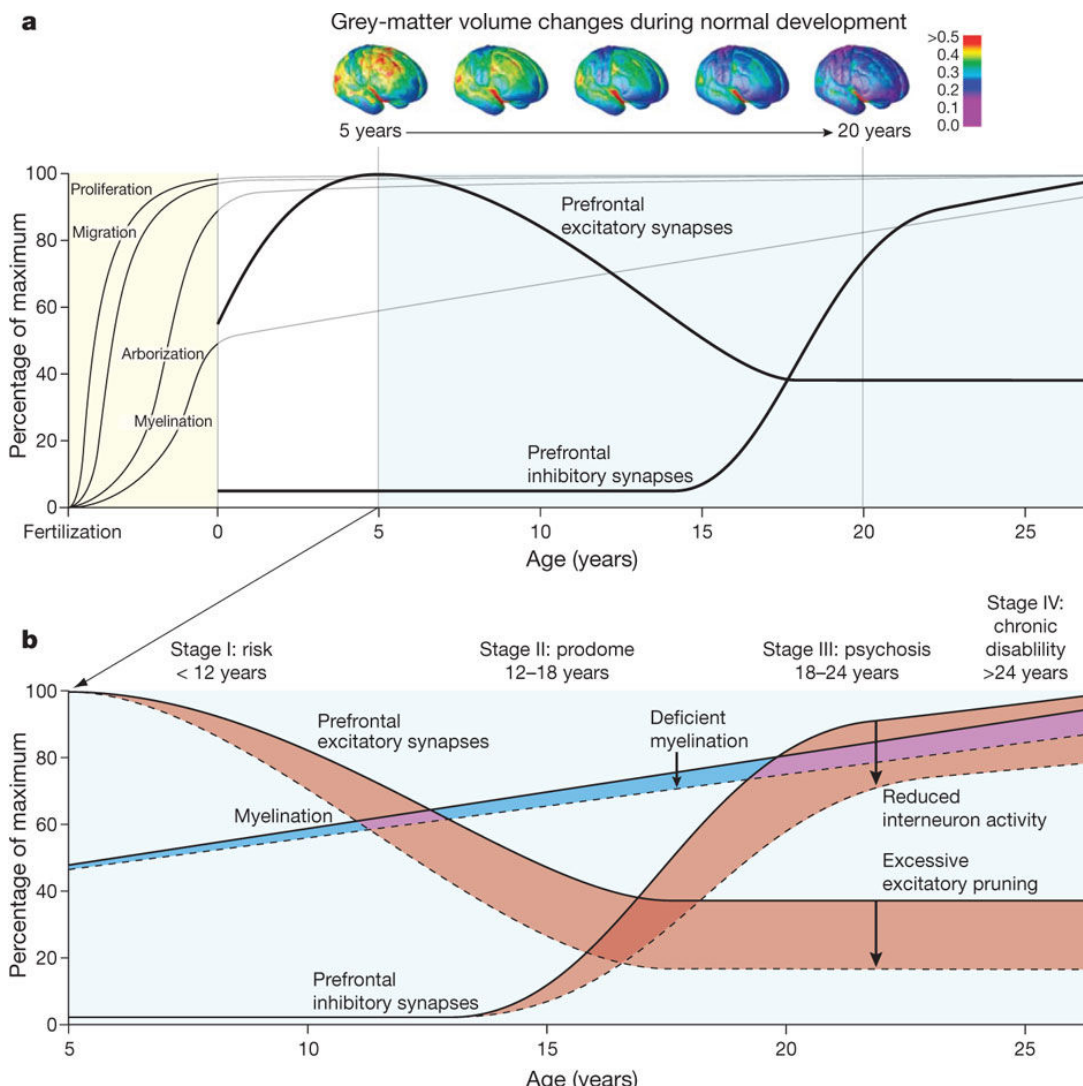
Parmi de nombreuses hypothèses étiopathogéniques qui ont été proposées, nous nous placerons de la cadre de l'hypothèse neurodéveloppementale du TSS **(67,68)**.

Elle est compatible avec le concept de vulnérabilité **(Zubbin 1977)**, appuyée par des faits épidémiologiques **(69)** :

- Avant la naissance, avec présence de facteurs de stress anténataux ou périnataux qui ont une influence à long terme **(51)**,
- Des facteurs de stress (abus, maltraitance, négligence) durant l'enfance (++°
- Des anomalies précoces dans le développement **(70)** : signes neurologiques mineurs, troubles de la poursuite oculaire, anomalies morphologiques mineures et

dysembryogénèse, troubles de la coordination des mouvements oculaires, trouble du développement du langage, ...

- Des signes précliniques, qu'on peut retrouver rétrospectivement (signes prodromaux) ou des facteurs de risque de conversion psychotique (UHR) : signes neurocognitifs (71) et les signes négatifs (72), symptômes psychotiques atténués, symptômes comportementaux avec l'isolement présents des années avant le premier épisode psychotique aigu, ...
- Des anomalies neuroanatomiques présentes tôt dans le développement (73), sont dépendantes de l'âge avec par exemple une augmentation constante du volume des ventricules latéraux, une diminution du volume de substance grise et du volume du lobe frontal et temporal interne, une augmentation de l'anisotropie de la substance blanche en IRM de diffusion... Également, en imagerie fonctionnelle avec l'activation cérébrale désynchronisées.



Insel TR.
Rethinking schizophrenia.
Nature. 2010 Nov 11;468(7321):187-93.
doi: 10.1038/nature09552.

- Enfin, des arguments génétiques (73) avec un plus grand nombre d'anomalies génétiques et chromosomiques retrouvées lorsque l'âge de début de la maladie plus précoce (22q11, Klinefelter, Turner, ...). L'influence de la génétique sur la probabilité d'apparition de la maladie est forte (notamment quand on s'intéresse à des formes précoces de la maladie) mais non nécessaire. Vingt-six pourcents de patients ont un apparenté au premier degré présentant la maladie tout âge confondu, les jumeaux dizygotes ont 30 % de chance d'être tout deux atteints, les jumeaux homozygotes ont 60 % de chances, et les patients présentant un début très précoce de la maladie avant 13 ans ont 72 % de chances d'avoir un apparenté au premier degré présentant la maladie (74).

Aucune des liaisons statistiques citées précédemment (épidémiologie, clinique, imagerie, ...) n'est nécessaire ni suffisant pour développer un TSS. L'âge de début des troubles serait lié à une plus grande vulnérabilité due à des facteurs de risque plus importants en nature / en quantité au cours du développement y compris précoce.

ii. L'hypothèse de la dysconnectivité :

Cette hypothèse relativement récente (émergence du concept fin des années 90) est compatible et complète l'hypothèse neurodéveloppementale. La schizophrénie est un trouble de l'intégration de l'information qui serait dû à une plasticité cérébrale anormale (75). Elle concerne la plasticité structurelle et l'efficacité synaptique, au niveau local et à longue distance, et plus particulièrement les circuits dopaminergiques, sérotoninergiques, cholinergiques et glutamatergiques. Ce processus conduit à une compétition / une coopération inter-synaptique anormale et à des anomalies structurelles visibles en histologie concernant la forme, le nombre de prolongements, la taille du corps cellulaire des neurones ; le nombre de connexions... Ces anomalies s'expriment de façon diffuses, aussi bien dans le néocortex que dans le cervelet (76).

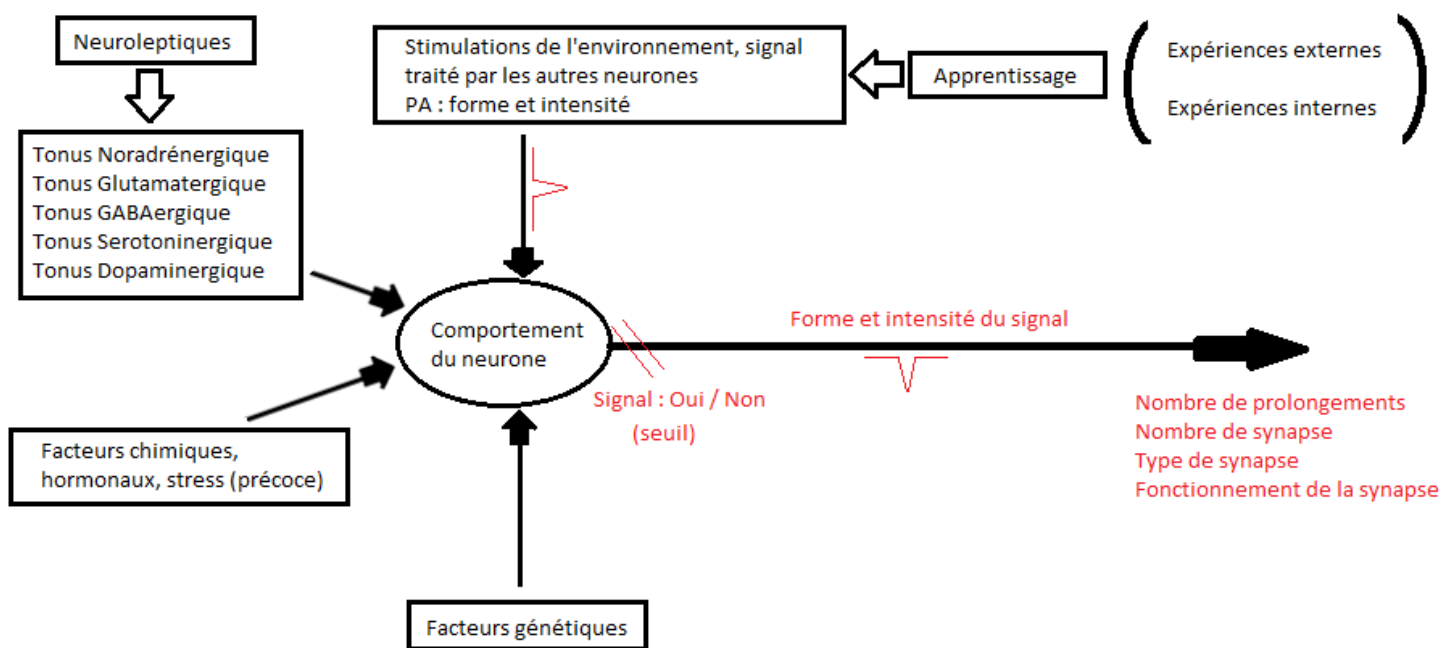
La neuroplasticité anormale dans la schizophrénie représente une modification des règles (génétiques ou épigénétiques) du comportement du neurone au sein du système, du fait de modifications précoces dans le rapport du neurone avec son milieu extracellulaire (hormonal,

facteurs de stress, ...), au sein de son réseau, et d'une modification des expériences (internes ou externes) qu'il traite au sein de ce réseau, qui dévie des expériences habituelles (75).

Cela conduit à la construction et au maintien de réseaux de neurones anormaux et dysfonctionnels, avec un retentissement sur les fonctions cognitive, et à l'origine de la symptomatologie positive et négative.

Le trouble se manifesterait plus tard dans l'évolution du patient lorsque les stimulations de l'environnement nécessitent une adaptation de la structure cérébrale pour s'adapter et/ou lorsqu'il y a des modifications favorisantes dans le milieu extracellulaire du neurone (par exemple, utilisation de cannabis, stress aigu...).

Cette hypothèse est assez large et beaucoup de facteurs sont à prendre en compte, mais elle pourrait potentiellement expliquer l'hétérogénéité clinique du trouble, des symptômes, leur présence ou leur absence, et le fait qu'aucun d'entre eux n'est pathognomonique.



Dans ce processus, les voies dopaminergiques tiennent une place centrale. La dopamine joue un rôle central dans l'architecture des réseaux (circuits de la récompense, amélioration de la prédiction...). Dans le cadre de cette hypothèse, l'objectif du traitement antipsychotique est de rétablir la balance dopaminergique au moins partiellement, de normaliser le comportement du neurone au sein du réseau, et donc de permettre globalement une meilleure intégration de l'information.

Dans le cadre de la schizophrénie, quel que soit le stade de l'évolution, l'intégration dysfonctionnelle de certaines stimulations externes liées à l'environnement social, associé ou non à d'autres expériences internes envahissantes (symptômes positifs), favorisée par des troubles cognitifs et symptômes négatifs, va gêner l'entraînement et le surentraînement aux compétences sociales et leur affinage par l'expérience.

L'objectif de la remédiation de la cognition sociale dans le cadre de la schizophrénie est d'améliorer le traitement des informations en agissant sur la qualité du contenu qui transite au sein du réseau.

2. La schizophrénie à début précoce :

La schizophrénie à début précoce est une entité diagnostique dont l'existence ne fait pas consensus. Elle est rare avant 15 ans et très rare avant la puberté. La prévalence avant la puberté inférieure à 4 % des patients lors du diagnostic rétrospectif chez l'adulte, et la prévalence en population générale est inférieure à 0,02 – 0,04 % (74,77).

Il est important de distinguer la schizophrénie à début précoce du premier épisode psychotique. Ce premier épisode psychotique peut s'inscrire dans des pathologies autres que la schizophrénie (par exemple le trouble bipolaire ou le trouble borderline). De plus, il peut exister chez l'enfant et au début de l'adolescence des hallucinations dites « normales » (au sens où elles sont résolutive sans traitement) en présence d'un facteur de stress aigu (79). Ces phénomènes productifs ne sont pas nécessairement imputables à une pathologie psychiatrique, mais s'apparentent davantage à un mécanisme de défense en situation de stress. Ces hallucinations peuvent ne jamais se manifester par la suite avec la maturation de différents circuits neuronaux, ou bien se manifester dans des conditions de stress particulier (par exemple dans le cadre d'un stress aigu, dans le syndrome de stress post-traumatique, le trouble conversif de la personnalité histrionique...).

Dans cette partie, nous allons discuter des arguments qui nous permettent de rapprocher la schizophrénie à début précoce des troubles du spectre de la schizophrénie.

a. Critères diagnostics COS / AdOS / VEOS / EOS :

Comme pour les formes adultes, il existe une hétérogénéité clinique importante, et aucun signe n'est pathognomonique. La question de la schizophrénie à début précoce a été abordée plusieurs fois dans la classification DSM pour déterminer des critères plus spécifiques et plus déterminants, l'objectif étant d'obtenir des groupes de malades plus homogènes. Cependant, la schizophrénie à début précoce n'a pas été introduite dans le DSM-5 (74). Actuellement, les critères diagnostics sont les mêmes que ceux du TSS en général, avec les symptômes positifs, négatifs et cognitifs, si le nombre de critères présent et la stabilité du trouble sont suffisants.

Il n'y a pas eu de processus d'harmonisation des définitions comme c'est le cas pour la cognition sociale. Les définitions sont donc posées à titre indicatif, et font plus ou moins consensus dans la littérature :

- *Child Onset Schizophrenia* (COS) ou *Very Early Onset Schizophrenia* (VEOS) représentent la schizophrénie qui débute avant l'âge de 12 ans par définition (même s'il faudrait prendre la puberté en compte plutôt qu'un âge fixe)
- *Adolescent Onset Schizophrenia* (AdOS) correspond à la schizophrénie entre 12 et 15 ans
- *Early Onset Schizophrenia* (EOS) avant 16 ou 18 ans (selon les études).
- *Adult Onset Schizophrenia* (AOS) correspond à un début après 18 ans (âge adulte).

La plupart des études incluent également l'absence de déficience mentale (QI > 70). L'absence de cause organique retrouvée est également la règle.

Il est important de prendre en compte l'âge des populations dans les études car ces définitions, qui seront celles utilisées ici pour donner un cadre, peuvent varier d'un papier à l'autre.

b. Stabilité du diagnostic :

La stabilité diagnostique est médiocre au moment du premier épisode psychotique (entre 50 et 80 % selon les études de changements de diagnostic au cours du suivi) (1) du fait de nombreux diagnostics différentiels : trouble thymique (bipolaire), trouble du spectre de l'autisme...

Cependant, une étude de cohorte prospective de **Driver DI, Rapoport JL et al (2013)** (1) a montré qu'il est nécessaire pour améliorer la validité du diagnostic, de considérer en plus des arguments cliniques (symptômes positifs, négatifs et cognitifs) présents en nombre suffisant :

- La réalisation d'une fenêtre thérapeutique (interruption de tous les traitements, notamment neuroleptiques).
- En milieu hospitalier avec des équipes spécialisées, en dehors du milieu de vie habituel.
- Une observation quotidienne avec l'utilisation d'échelles standardisées (par exemple PANSS), pendant une période suffisante (4 à 6 semaines) permettant de mettre en avant les symptômes négatifs, positifs et de désorganisation.

- De mettre en évidence sur ces même outils une diminution des symptômes avec l'introduction ou la réintroduction de neuroleptiques après la fenêtre thérapeutique, voire l'utilisation de CLOZAPINE si les critères diagnostics sont suffisants (taux de résistance élevé).
- Ce traitement sera maintenu pendant plusieurs semaines en milieu hospitalier, avec un maintien du bénéfice sur les symptômes dans le temps avec le traitement.
- Il faut également avoir éliminé toute cause organique de psychose, avec réalisation d'une imagerie cérébrale (IRM) compatible, d'un EEG et d'un bilan extensif pour éliminer une cause organique (d'autant plus que COS est une maladie rare, les chances de retrouver un diagnostic différentiel sont plus élevées) (1).
- Également la normalité du QI (> 70) était un critère exigé, même si des troubles du bilan neuropsychologique ou en psychomotricité peuvent exister.

Avec ces critères, le diagnostic nécessite une prise en charge lourde, une structure adaptée pouvant accueillir ces jeunes patients pendant plusieurs semaines, des équipes spécialisées dans la prise en charge de la psychose chez l'enfant. Avec ces contraintes, la stabilité du diagnostic augmente et est supérieure à 90 % dans la cohorte NIMH (ce qui est une excellente stabilité diagnostique en aigu / subaigu en psychiatrie) (1). En l'absence de tels critères, il serait plus prudent de parler d'épisode psychotique (aigu, subaigu ou chronique).

La notion de schizophrénie à début précoce est une maladie rare qui ne fait pas consensus. Les principales critiques de cette catégorie diagnostique concernent principalement :

- Sa stabilité du diagnostic dans le temps (se retrouve chez l'adulte à la phase initiale).
- La présence fréquente de diagnostics différentiels et de comorbidités (TDAH, pharmacopsychoses à l'adolescence, troubles graves de l'attachement, psychoses affectives...), et notamment avec les troubles de la communication sociale et les particularités sensorielles présentes dans l'autisme (difficultés diagnostiques avec les TSA de haut niveau, notion de continuum),
- L'existence d'hallucinations dites « normales » avant la puberté (contexte de stress aigu) qui cèdent rapidement en institution sans traitement,
- La présence de troubles du développement moteur / du langage.
- Les conséquences potentiellement délétères d'un étiquetage mal réalisé (stigmatisation dans les milieux scolaires, familiaux, utilisation de traitement neuroleptique...).

Tous ces éléments rendent nécessaire une approche rigoureuse. Le meilleur facteur permettant de confirmer le trouble du spectre de la schizophrénie est l'évolution de la maladie qui est chronique.

Enfin, il est à noter que les maladies de surcharges, métaboliques et génétiques (par exemple 22q11) sont particulièrement fréquentes dans ces populations et nécessitent la réalisation d'un bilan extensif **(1)** (Cf : critères d'inclusion dans l'étude de la remédiation de la cognition sociale).

c. Différences entre COS et AOS :

Il existe des différences notables entre COS et AOS **(80,81)** :

- La prévalence des garçons est beaucoup plus importante, et notamment avant la puberté.
- Davantage d'anomalies neurodéveloppementales : retard de la marche, du développement du langage (55 %), troubles moteurs (50 %) et troubles praxiques plus présents que chez AOS (explorée de façon rétrospective).
- Des différences en termes de symptomatologie. Chez COS, les signes négatifs sont plus présents, et moins de symptômes positifs au début de la maladie que chez l'adolescent ou l'adulte : les formes à début progressif sont très fréquentes. La désorganisation est plus présente. Une fois présentes, les hallucinations sont très souvent auditives (dans 80 % des cas) et souvent multimodales (visuelles, intrapsychiques, cénesthésiques, olfactives...). Également, la rémission des symptômes positifs s'obtient dans 1/3 des cas, les 2/3 des patients présentant des symptômes psychotiques résiduels (hallucinations, désorganisation) avec une efficacité modérée du traitement (bien qu'il y ait une réponse).
- Des anomalies neuropsychologiques importantes chez COS **(3)**.
- Plus de résistance aux antipsychotiques (y compris dans des cohortes très contrôlées) avec une utilisation de la CLOZAPINE nécessaire de façon plus fréquente **(2)**, donc des schizophrénies résistantes au traitement plus fréquentes.
- Davantage de confusion entre trouble du spectre de l'humeur et TSS chez COS avec des épisodes thymiques plus fréquents au début de la maladie (dépression, manie...).
- Une plus forte proportion d'ATCD familiaux de schizophrénie au premier degré chez COS.

- Un pronostic fonctionnel globalement plus défavorable et hétérogène (à mettre en perspective avec le diagnostic difficile) **(83)** : échecs scolaires fréquents (55 à 75%), PAS péjorée (Premorbid Adjustment Scale qui mesure le fonctionnement prémorbide scolaire, familial...), 32 % d'hospitalisations itératives (avec parfois la nécessité de structures d'accueil de long séjour), troubles du comportement (auto- et hétéro-agressivité, fugues, tentatives de suicide, ...).
- Des anomalies à l'IRM anatomique et fonctionnelles légèrement différentes entre COS et AOS, mais elles rattrapent ce qu'on retrouve plus tard chez l'adulte dans des études de cohorte longitudinales **(84)**.

Il y a moins de différences entre AdOS et AOS en dehors du pronostic davantage péjoratif en termes de fonctionnement social et la réponse au traitement (symptomatologie résistante au traitement avec utilisation plus fréquente de la CLOZAPINE).

Toutes ces caractéristiques cliniques de COS et AdOS ne diffèrent pas en nature des formes adultes, seulement en degré. Ainsi ces éléments sont en faveur de la notion d'une continuité, voire même d'un gradient de gravité entre COS, AdOS et AOS, en tout cas en ce qui concerne le fonctionnement social. Nous allons maintenant aborder des éléments qui étayent l'hypothèse d'un spectre continu entre ces 3 maladies, discuter l'appartenance de COS et AdOS aux TSS.

d. Hypothèse de la continuité :

Il s'agit d'une question importante pour notre raisonnement. Nous souhaitons utiliser un outil qui a une indication spécifique, les TSS chez l'adulte, afin de l'appliquer dans le cadre de COS et AdOS, à une étape plus précoce. Nous souhaitons l'adapter pour cette population de patients. On sait que dans la prise en charge de la schizophrénie, une prise en charge plus précoce est de meilleur pronostic, et il serait probablement dommage d'attendre les prises en charge chez adulte pour appliquer des outils susceptibles d'améliorer le pronostic fonctionnel du patient à un âge plus précoce.

Il n'y a pas à l'heure actuelle de preuve formelle que la schizophrénie à début précoce

et la schizophrénie chez l'adulte constitue une seule et même maladie (au sens d'une physiopathologie, une lésion commune), comme il n'y a pas de preuve formelle de l'existence d'une maladie schizophrénie unique à un âge donné (que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant) au vu de la diversité des symptômes, des réponses aux traitements, des conséquences fonctionnelles.

Arguments en faveur de la continuité COS / AdOS / AOS :

TABLE 8-1. *Childhood-onset schizophrenia: continuity with adult-onset schizophrenia*

Measure	Continuity	Resemblance to adult onset with poor outcome	Reference(s)
Clinical presentation	+ (by definition)	+	Gordon et al. 1994a; McKenna et al. 1994
Premorbid functioning	+	+	Alaghband-Rad et al. 1995; Hollis 1995
Neuropsychology	+	+	R. F. Asarnow et al. 1994; Kumra et al., in press
Autonomic functioning	+	+	Zahn et al. 1997
SPEM abnormalities	+	+	Jacobsen et al. 1996b; Kumra et al. 1998a
Anatomic brain MRI	+	+	Frazier et al. 1996; Jacobsen et al. 1996a, 1997a, 1997b, 1997c
PET	+	-	Jacobsen et al. 1997d
MRS	+	?	Bertolino et al. 1998

Jacobsen LK1, Rapoport JL. Research update: childhood-onset schizophrenia: implications of clinical and neurobiological research. *J Child Psychol Psychiatry.* 1998 Jan;39(1):101-13.

Note. MRI = magnetic resonance imaging; MRS = magnetic resonance spectroscopy; PET = positron-emission tomography; SPEM = smooth pursuit eye movements.

De nombreux arguments sont en faveur de cette continuité :

- Cliniques : les symptômes sont les mêmes, par définition.
- Fonctionnement prémorbide, l'évolution insidieuse qui se retrouve chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte (85).
- Les troubles neuropsychologiques présentés (concernant les processus élémentaires du moins) (3,86).

- Les anomalies à l'imagerie anatomique **(84)** et fonctionnelle **(87)**. Notamment sur des études longitudinales, avec à l'échelle du groupe des anomalies qui diffèrent avec l'âge plus précoce mais rattrapent au cours du développement celles qui sont observées chez l'adulte.
- Les anomalies neurophysiologiques : les troubles de la poursuite oculaire.
- Les anomalies génétiques : des apparentés au premier degré fréquents.
- Enfin de réponse au traitement **(2)**.

La présence d'un pronostic fonctionnel péjoratif et de facteurs de risque plus nombreux / plus intenses (par exemple 22q11 plus fréquent dans ce type de présentation clinique) **(88)**, dont certains surviennent tôt dans le développement, nous orientent vers des mécanismes probabilistes (et non déterministes) où les facteurs de risque (génétiques, environnementaux...) augmentent le risque de développer des symptômes de la maladie et plus tôt (modèle de la vulnérabilité), avec une part de hasard (des facteurs qui restent à découvrir). La schizophrénie à début précoce, et plus encore la schizophrénie à début très précoce, seraient rares parce que la combinaison et l'intensité des facteurs nécessaires l'émergence d'un trouble plus précoce seraient plus rares.

e. Cognition sociale et schizophrénie à début précoce : revue de la littérature

i. Traitement de l'information émotionnelle :

Les études sur le traitement émotionnel chez l'enfant et l'adolescent concernent principalement la reconnaissance des émotions faciales dans le cadre des premiers épisodes psychotiques **(89)**. Elles retrouvent en général un déficit de la reconnaissance des émotions faciales comparé aux sujets témoins dans ce type de population, cependant nous avons souligné les problèmes diagnostiques qui consistent à s'intéresser aux premiers épisodes de psychose, qui peuvent s'inscrire dans des registres très différents (consommations de toxiques, psychose affective, trouble borderline...). Cependant, deux études s'intéressant davantage à EOS / VEOS ont été retrouvées.

Une étude de **Giannitelli et al (2015) (90)** s'est intéressé à davantage de patients présentant EOS et VEOS (N = 26, 50 % EOS et 50 % VEOS, âge de début des troubles entre 7 et 16 ans, l'âge au moment de la participation n'est pas disponible), concernant les émotions primaires, et dans différentes conditions expérimentales : unimodale avec visages exprimant des émotions ou avec des indices vocaux (prosodie, expressions émotionnelles) ainsi qu'en multimodal (indices visuels + vocaux). Il existe un déficit par rapport aux sujets contrôle, plus important pour les émotions négatives que positives, et qui se corrige partiellement en multimodal. Des patients avec déficience intellectuelle légère à modéré ont cependant été inclus. Également, des patients présentant une psychose affective ou non spécifiée ont été inclus. C'est la seule retrouvée qui inclut des patients VEOS.

Ces résultats suggèrent que pour améliorer la reconnaissance des émotions faciales et travailler des processus cognitifs plus complexes (comme la ToM) dans cette population, il serait préférable de privilégier un support plus écologique, c'est-à-dire qui utilisent différentes modalités sensorielles et se rapproche plus de ce que les patients ont l'habitude de vivre au quotidien.

La deuxième étude de **Seiferth et al (2009) (91)** chez EOS (N = 12, moyenne d'âge : 17 ans +/- 1,5 ans, l'âge début des troubles n'est pas disponible) retrouve une diminution des performances de reconnaissance faciale et principalement dans la reconnaissance des émotions négatives (tristesse). Ils se sont également intéressés à l'activation des aires cérébrales à l'IRM fonctionnelle et retrouvent un pattern d'activation équivalents à celui rencontrés chez l'adulte (hypoactivation gyrus fusiforme et gyrus occipital inférieur gauche, augmentation de la réponse amygdalienne).

ii. Perception et connaissance sociale :

Aucune étude chez l'enfant et l'adolescent n'a été retrouvée.

iii. Biais d'attribution :

Aucune étude chez l'enfant et l'adolescent n'a été retrouvée.

iv. ToM :

Les études concernant COS ou AdOS sont peu nombreuses, trois études seulement permettent d'avoir un aperçu :

Bourgou et al (2016) (92) chez des adolescents COS / AdOS (N = 12, moyenne d'âge 14,25, début moyen de la maladie 12,25) s'est intéressé à la ToM selon le Moring Shapes Paradigm (93) : des formes géométriques sont affichées à l'écran avec 3 types de mouvement (aléatoire, dirigé vers un but fixe et avec ToM) que le patient doit identifier en la plaçant sur une échelle (qui va d'aléatoire à avec intention) et doit dire si une intention est présente, quelle était l'intention des différentes formes géométriques au vu de leur mouvement. Comparaison directe des résultats avec sujets témoins appareillés par niveau d'étude, sexe et âge. La PANSS était élevée (en moyenne 74,33), il n'y a pas eu d'appareillage selon le QI. Les patients présentant une schizophrénie à début précoce avaient de moins bons résultats dans tous les domaines par rapport aux sujets sains.

Pilowsky et al (2000) (94) ont réalisé une autre étude chez des enfants appareillés par âge mental (en QI verbal et performance) chez des adolescents avec COS (N = 12, moyenne d'âge 14,16 ans), des adolescents avec TSA (N = 12, moyenne d'âge 12,75 ans) et des enfants-contrôle (N = 12, moyenne d'âge : 8,5 ans). Le QI d'inclusion était supérieur à 70 dans tous les cas. La sélection des patients COS est bien détaillée. Plusieurs types de tâches de ToM étaient proposés dont certaines très faciles (effet plafond, tous les sujets sains ont répondu correctement à toutes les questions) et d'autres moins (tâche de fausse croyance de Baron Cohen) (95). Les patients avec TSA avaient des résultats moins bons dans les tâches de tromperie et de fausse croyance, tandis que les patients avec COS avaient des résultats moins bons que les sujets témoins dans les tâches de fausse croyance. A QI égal, les patients avec COS avaient davantage de difficultés que les sujets contrôles (4 années plus jeune en moyenne) concernant les tâches d'inférence de fausse croyance.

Enfin, une dernière étude de **Walker et al (2011) (96)** a fait passer entre autres une tâche de ToM, la Strange Story Test (teste la ToM premier et second degré, la tromperie, l'ironie...) à 36 patients avec EOS (âge moyen : 15,76 ans, de 11 à 19 ans, début moyen de la maladie à 12,76 ans, QI moyen autour de 70), et 12 patients avec psychose affective. Lorsque

les patients avec un QI de 70 ou moins étaient exclus, la ToM restait déficitaire par rapport aux sujets sains dans la plupart des domaines. Attention : les patients avec psychose affective avaient un QI moyen supérieur à celui des patients EOS le déficit chez EOS pourrait être sous-estimé.

v. Conclusion et limitations :

Bien qu'il n'existe pas de normes concernant les tests utilisés (chez l'enfant et l'adolescent), les populations de patients EOS / VEOS ont été comparées à des sujets témoins au sein des différentes études présentées. Les résultats nous suggèrent l'existence d'un déficit dans deux domaines de la cognition sociale que sont la ToM (concernant l'attribution d'intention, de fausses croyances, ...) et la reconnaissance des émotions faciales dans ces populations. Nous n'avons pas inclus les études s'intéressant aux premiers épisodes psychotiques pour les raisons que nous avons déjà évoqué (manque de spécificité diagnostique).

Cependant, il existe quelques limitations à ces études.

Les études étaient peu nombreuses et les tailles des échantillons étaient faibles dans un contexte de maladie rare. Des patients qui ne présentaient pas de schizophrénie à début précoce (par exemple : psychose affective) ont été inclus sans qu'il n'y ait d'analyse en sous-groupe, dans le but d'améliorer la puissance de certaines des études. Les patients avec psychose affective présentaient généralement un profil cognitif meilleur (en QI notamment) que les patients EOS, et de fait les déficits ont probablement été sous-estimés dans VEOS / EOS.

Il peut être difficile de rechercher un âge de début concernant de début des troubles (rétrospectivement), notamment lorsque le début est insidieux et progressif.

Certaines études ne précisaient pas les modalités de recrutement des patients EOS, alors que nous avons vu qu'il s'agissait d'un diagnostic difficile qui nécessite beaucoup de rigueur. On peut également reprocher l'utilisation du QI au lieu des performances des processus élémentaires dans les études, mais il n'existe pas de norme de ces tests chez l'enfant.

Les critères qui seraient nécessaires pour avoir des études de meilleure qualité dans le cadre de ces population sont les suivantes : utiliser les critères d'inclusion définis par **Driver DI, Rapoport JL et al (2013) (1)**, inclure un nombre suffisant de patients (probablement

multisite au vu de la rareté de la pathologie), considérer la durée d'évolution des troubles au moment de l'évaluation / distinguer les patients COS et AdOS dans l'analyse, considérer les patients présentant un $QI > 70$, mettre en perspective les résultats obtenus avec l'analyse des processus élémentaires (qui comptent chez l'adulte pour 1/3 de la variance des résultats en ToM par exemple) au lieu du QI, utiliser plusieurs types de tests pour les différentes dimensions de la cognition sociale, utiliser des tests usant de différentes modalités sensorielles (avec des tests plus écologiques).

Au vu de ces résultats, et des données de la littérature concernant la continuité entre AOS et COS/AdOS, il semble raisonnable de postuler l'existence de troubles de la cognition sociale en comparaison des sujets contrôle dans ces populations.

f. Retentissement fonctionnel

Le profil fonctionnel des patients COS / AdOS est très hétérogène. Dans une étude de **Asarnow et al (1994) (96)**, le fonctionnement prémorbide des patients a été mesuré (PAS), ainsi qu'au cours du suivi après le début de l'inclusion pendant 2 à 7 ans. 50 % de patients présentent une stagnation / une dégradation de leur fonctionnement global, et 25 % présentent une légère amélioration et 25 % s'améliorent (sur la CGAS) voire se normalisent. Il faut rappeler le diagnostic de COS / AdOS est difficile et qu'une partie des patients inclus n'avaient plus d'antipsychotique à la fin du suivi, sans récurrence des symptômes (ce qui remet quand même en question le diagnostic de schizophrénie à début précoce).

Les comportements suicidaires (38 % des patients avaient fait une tentative de suicide et 38 % supplémentaires avaient des idées suicidaires à l'entrée dans le circuit de soins) et les mises en danger (fugues, auto-agressivité, comportements antisociaux...) sont également fréquents dans ces populations.

Cependant, il existe peu d'études qui se sont intéressées aux difficultés de fonctionnement social dans cette population.

Il n'y a pas d'étude chez l'enfant COS / AdOS reliant le fonctionnement social dans les différents domaines d'existence (avec les pairs, la famille, l'école, relation amoureuse etc.) avec la cognition sociale.

Il est probable que le lien entre cognition sociale et retentissement fonctionnel soit compliqué à mettre en évidence car il nécessiterait une grande taille d'échantillon dans un contexte de maladie rare. Pourtant, des outils améliorant les performances en cognition sociale existent et pourraient permettre d'améliorer le pronostic fonctionnel social chez ces jeunes patients.

Dans la prochaine partie, après avoir illustré avec deux cas cliniques la notion de schizophrénie à début précoce, nous nous intéresserons aux outils qui ont été développés pour améliorer les performances cognitives présents dans les TSS, leur efficacité et leur retentissement sur le fonctionnement social, avant de nous intéresser à leur applicabilité chez l'enfant et l'adolescent et dans la schizophrénie à début précoce.

g. Vignettes cliniques :

i. Cas 1 :

Patient de 13 ans, vivant chez sa mère, parents divorcés il y a une dizaine d'années. Une sœur plus âgée et un frère de 8 ans. Sa mère est fonctionnaire en invalidité, son père peintre en bâtiment, vidéaste amateur dans le domaine de l'horreur / épouvante.

Concernant l'histoire développementale, on retrouve durant la grossesse une hypertension artérielle gravidique avec nécessité de césarienne en urgence et deux jours de réanimation post-natale, un syndrome dépressif ancien chez la mère, des notes de schizotypie élevées chez le père. Il n'y a pas de trouble neurodéveloppemental. On retrouve également une hospitalisation à 3 mois pour bronchiolite pendant deux semaines.

Le niveau scolaire est normal jusqu'à la fin du CM2. Il n'a pas d'amis à l'école, bien qu'il n'y ait pas de troubles de la communication. Pas d'activités stéréotypées. Début de suivi psychologique à l'âge de 8 ans, pour syndrome dépressif initialement, puis pédopsychiatrique. On retrouve un milieu de vie insécure avec des difficultés importantes et anciennes de la mère à maintenir un cadre éducatif, et des contacts très fluctuants avec le père dans le cadre de difficultés relationnelles importantes avec la belle-mère.

Une première hospitalisation a lieu à l'âge de 10 ans, pour présence d'idées suicidaires verbalisées et mises en scène depuis 1 mois. C'est l'école qui a alerté le système de soins devant la réalisation de dessins macabres en classe et la verbalisation d'idée de suicide. A l'entretien initial, on retrouve des éléments interprétatifs prolixes, une désorganisation du discours et du comportement. On retrouve des épisodes hallucinatoires avec thématique corporelle (Spiderman). Introduction de RISPERDAL.

On retrouve plusieurs épisodes d'allers-retours en pédiatrie, une déscolarisation, une majoration progressive des troubles du comportement, tentative d'auto-strangulation à visée suicidaire dans des contextes dissociatifs. Devant la majoration de l'hétéro-agressivité, nécessité d'un transfert à l'URHEA (Unité Arthur Rimbaud, spécialisée dans la prise en charge des troubles du comportement chez l'enfant). Switch du RISPERDAL pour de l'ABILIFY à 10 mg. On met en place une prise en charge éducative avec SAFT et AVS. L'hospitalisation dure plusieurs mois. Un diagnostic de dysharmonie psychotique est posé.

Les examens complémentaires pratiqués reviennent normaux (IRM, EEG, bilan neuro-métabolique). On retrouve aux tests neuropsychologiques un QI hétérogène au WISC, avec des fragilités principalement en vitesse de traitement et au niveau attentionnel. Au niveau scolaire, l'évaluation dans l'unité révèle des difficultés principalement concentrées dans les modalités verbales et visuelles, un faible sentiment d'auto-efficacité. Des séances d'orthophonie sont préconisées.

Une réintégration progressive en milieu scolaire est organisée (actuellement en 5^e SEGPA).

D'autres hospitalisations auront lieu régulièrement dans des contextes impulsifs de fugues, d'idées noires, d'auto-strangulation ou de violences au domicile, parfois sans facteur déclenchant identifié. La pédiatrie est identifiée comme étant un milieu sécurisant, avec une diminution rapide des symptômes et de l'angoisse lors d'hospitalisations d'une semaine sans modification de traitement.

Au niveau des symptômes résiduels, on retrouve un contenu idéique alternant entre des éléments mégalomaniaques ou de culpabilité pathologique, un émoussement des affects, des épisodes d'angoisses importants, des éléments persécutifs, des hallucinations auditives essentielles avec interprétation, parfois un comportement désorganisé.

Une prise en charge à Adosphère (Hôpital de Jour pour adolescents) est également initiée, on retrouve une intolérance à la frustration avec des fugues dans des contextes interprétatifs. En dehors de ces épisodes, l'insight est très bon. On retrouve une difficulté dans l'identification des émotions des autres. Les activités thérapeutiques sont bien acceptées et contenantantes. Un début de prise en charge psychologique est initié.

Il a participé au programme de recherche sur la remédiation cognitive au CHU de Rouen, initialement sur les processus élémentaires, puis sur la cognition sociale avec le Mickael's Game puis iRehab-EOS (Cf infra). Une évaluation à la LIS (Lecture Intentionnelle en Situation), bien que non validée dans cette population, a permis cliniquement de mettre en évidence des difficultés dans la compréhension des intentions d'autrui (déficit en ToM).

ii. Cas 2 :

Patient de 16 ans, transféré d'un hôpital de la région parisienne pour poursuite de la prise en charge chez un patient présentant des troubles du comportement dans un contexte de syndrome délirant polymorphe. Il a été retrouvé seul à l'aéroport d'Orly et souhaitait se rendre au Mali pour retrouver ses amis.

Ses parents sont d'origine malienne, arrivés en France il y a plus de 20 ans. Ils sont divorcés. Il vit chez sa mère avec quatre de ses frères. Les contacts avec son père, peintre en bâtiment, sont très irréguliers. Son père part souvent en voyage que ce soit en France ou à l'étranger dans un contexte assez flou. Il existe des troubles du comportement chez un grand frère (déscolarisé). On retrouve un déménagement récent au Havre, la mère dit que c'est parce que ses enfants « n'aimaient pas Paris ». Également, une situation d'errance au niveau familial avec de nombreux déménagements.

Il est déscolarisé depuis 2 ans environs (actuellement en 3^e) sans raison apparente, passe son temps à la maison, sur ses jeux vidéo et son portable. Les difficultés ont débuté d'après lui au moment de la 5^e (vers l'âge de 13 ans, confirmé par la mère).

L'histoire du développement avec la mère est très parcellaire. Il existe une méfiance et des éléments psychotiques probables chez la mère qui n'est pas suivie.

Il n'y a pas d'antécédent familial ou personnel de schizophrénie ou de trouble de l'humeur selon la mère. A priori, il n'y a pas eu de troubles du développement psychomoteur ou dans les apprentissages précoces. On retrouve une fracture traumatique de la jambe droite en 2010 suite à un accident de la voie publique.

Les contacts, que ce soit entre le père et le patient, ou la mère et le patient, sont très froids et très peu d'affects sont visibles dans la relation.

Cliniquement, on retrouve un discours très fluctuant, désorganisé, une tendance à la persévération, des paralogismes, quelques néologismes (par exemple, « igophone » qui veut dire « ça va mieux »), un défaut d'accès à la pensée abstraite, des barrages et un fading. Le contact est pauvre et bizarre, le faciès figé en entretien. Il existe des troubles importants de la mémoire, des difficultés attentionnelles importantes en lien avec des processus hallucinatoires intrapsychiques, acoustico-verbaux. La thymie est émoussée la plupart du temps, mais on

retrouve d'importantes variations thymiques avec des rires immotivés, une élation de l'humeur à certains moments. Le comportement est également désorganisé avec une dissociation idéomotrice majeure, quelques stéréotypies.

On retrouve un automatisme mental. Il se sent en contact avec ses amis du Mali qui communiquent avec lui par la pensée.

Au niveau somatique, tous les examens complémentaires (IRM, EEG, bilan métabolique, consultation neurologique) sont revenus négatifs. Une consultation de génétique est en attente.

Plusieurs lignes d'antipsychotiques ont été essayées, avec de l'ABILIFY, HALDOL, RISPERSDAL, XEROQUEL, DEPAMIDE et même du LITHIUM et de la CLOZAPINE. Ils n'ont pas permis de supprimer l'état de désorganisation de la pensée, malgré une hospitalisation prolongée (quasiment d'une année en tout), une participation tant bien que mal aux activités du service, avec ou sans permission les weekends (selon son état clinique). La plupart des traitements ont dû être interrompu pour absence d'efficacité, ou effets indésirables importants. Cependant, à l'occasion d'une fenêtre thérapeutique, il nous a été possible de constater que les antipsychotiques étaient nécessaires pour améliorer (même si ce n'est que partiellement) l'état clinique du patient.

Concernant l'orientation scolaire, un IMPRO était en attente. Les tests de QI étaient complexes à réaliser du fait de l'état de dissociation du patient. On retrouve un trouble de l'organisation perceptive spatiale, un déficit important de catégorisation, une pensée concrète. La mémoire de travail restait relativement bien conservée. Il n'était pas possible, en l'état actuel, de réintégrer le patient dans une scolarité avec son cursus antérieur. Des activités en CATTP ont été proposées et une demande d'aide éducative était également en cours.

Bien qu'aucune échelle n'ait été utilisée chez ce patient, il existe une altération telle de la catégorisation, de l'abstraction, de la relation à autrui (que ce soit au cours des entretiens ou avec les pairs dans le service) que des troubles de la cognition sociale étaient évidents. Cependant, les processus cognitifs élémentaires étant très perturbés, la remédiation cognitive devrait d'abord s'appuyer, si elle est possible, sur ces éléments avant de passer à une autre étape.

D. REMEDIATION DE LA COGNITION SOCIALE :

Comme nous l'avons vu, dans le cadre de la schizophrénie chez l'adulte, des déficits en ToM, en reconnaissance des émotions faciales et plus généralement en traitement de l'information émotionnelle, ainsi que des troubles de la perception et de la connaissance sociale, ont été retrouvés dans le cadre de la schizophrénie. Ces déficits ont été mis en lien avec des difficultés du fonctionnement social dans tous les domaines de la vie quotidienne du patient chez l'adulte.

Chez l'enfant et l'adolescent, le diagnostic de schizophrénie à début précoce est difficile à poser, et doit reposer notamment sur le suivi longitudinal. Elle semble neuro-biologiquement dans la lignée des troubles du spectre de la schizophrénie (TSS) dont font partie les formes décrites chez l'adulte sur de nombreux arguments (imagerie, EEG, EOG, tests neuropsychologiques, évolution...). Nous avons des indices concernant des déficits dans les domaines de la cognition sociale chez l'enfant et l'adolescent, notamment en ce qui concerne la reconnaissance des visages et le défaut de théorie de l'esprit, bien que ces études soient peu nombreuses.

1. La remédiation cognitive : présentation générale, objectifs

Bien que le traitement médicamenteux ait permis des avancées importantes dans le l'amélioration des symptômes positifs et de désorganisation dans la schizophrénie, l'effet de ces traitements concernant les symptômes négatifs et cognitifs est faible une fois l'épisode psychotique aigu traité (97). Aussi, il existe des symptômes positifs résiduels qui résistent au traitement (notion d'«enkystement du délire», une désorganisation qui persiste, ...).

La remédiation cognitive (RC) est une technique non invasive qui a été initialement pensée pour travailler sur les déficits des processus cognitifs élémentaires, mises en avant par les tests neuropsychologiques, d'utilisation de plus en plus fréquente chez l'adulte. Elle s'est par la suite généralisée aux processus cognitifs impliqués dans le fonctionnement social des patients.

Deux approches différentes coexistent et sont complémentaires (98,99) :

- **Approche par stimulation** : les exercices font travailler les processus déficitaires dans le but de les restaurer (par exemple, des tâches de mémorisation pour travailler la mémoire).
- **Approche par compensation** : les exercices font travailler d'autres processus existants pour pallier aux difficultés de récupération d'un domaine cognitif (par exemple, des tâches d'organisation = travail des fonctions exécutives pour palier au déficit en mémoire à long terme) lorsque la restauration n'est pas possible.

En pratique courante, il s'agit toujours d'une combinaison des deux, on s'appuie sur les forces du patient dans un domaine pour entraîner les autres et lui permettre de développer des stratégies de compensation. Si aucun des deux n'est possible, le recours aux modifications de l'environnement, qui relève davantage du domaine de l'ergothérapie, s'avère nécessaire.

Les objectifs visés par la RC sont les suivants :

- Améliorer l'efficacité des processus cognitifs déficitaires.
- Développer des stratégies pour palier au déficit pour que le patient puisse arriver aux objectifs fixés
- Que le patient utilise ces nouvelles compétences et capacités en dehors de la situation de consultation neuropsychologique : c'est la généralisation.
- En diminuant l'impact des troubles cognitifs, améliorer le fonctionnement de la personne au quotidien / son autonomie.

Les notions de généralisation et de transfert des acquis au cours de la RC sont importantes à distinguer. Elles font référence à des concepts différents :

- **Généralisation** : la RC fournissant des outils s'appliquant dans la vie de tous les jours : le contexte du groupe ou le contexte de l'entretien individuel de RC est un contexte particulier et les connaissances et compétences peuvent être mobilisées et accessibles dans ce contexte mais pas dans d'autres. Un exemple de généralisation efficace serait une amélioration du fonctionnement social.
- **Transfert** : il s'agit d'une hypothèse selon laquelle la RC d'une fonction cognitive particulière s'étendrait aux autres fonctions cognitives de proche en proche. Par exemple, l'augmentation des performances en mémoire de travail qui pourrait permettre d'augmenter les performances en mémoire à long terme ou en attention, ou bien la vitesse de traitement...

Ou bien, la question du transfert de l'effet de la RC de l'amélioration du déficit cognitif vers les symptômes négatifs / positifs.

Enfin, il est important que la RC s'inscrive dans un objectif, un projet de vie propre au patient, qu'il s'est fixé seul ou avec aide, auquel il adhère, que ce soit l'amélioration de ses relations interpersonnelles, la diminution de symptômes comme la persécution, l'apragmatisme, l'anergie, ... ou bien la reprise d'un emploi en secteur protégé ou non. Chez l'enfant, l'objectif pourrait être de favoriser un retour à l'école en cursus spécialisé ou non, d'améliorer les relations au sein de la famille, la réduction des symptômes... Il s'agit d'une donnée importante à la fois pour la motivation du patient, mais aussi d'un point de vue éthique.

Plus largement, la RC ne s'adresse pas uniquement à la schizophrénie et aux psychoses, elle est utilisée dans tous les cas où des déficits dans les performances cognitives sont retrouvées (le trouble dépressif avec retentissement cognitif important, le trouble bipolaire stabilisé, la déficience...).

2. Place des facteurs subjectifs

Chez l'adulte, comme vu précédemment, les troubles neurocognitifs (processus élémentaires et cognition sociale) expliquent 25 à 30 % de la variance sur le retentissement fonctionnel de la maladie chez les patients **(100,101)**. Quand on ajoute les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie, on explique au maximum 50 % de la variance du retentissement fonctionnel.

Le reste est probablement expliqué par ce que l'on appelle les facteurs subjectifs. Il s'agit de l'ensemble des jugements métacognitifs du sujet concernant son propre fonctionnement, ses capacités ; ainsi que les conséquences de ces jugements en termes de comportement.

Ces facteurs subjectifs concernent **(102)** :

- La stigmatisation externe et interne liée à la maladie (par exemple, schizophrénie = être stupide, ne pas savoir ce qu'on fait, ...) peut gêner le recours et l'adhésion aux soins. Cf. catastrophe du biais d'étiquetage.

- L'estime de soi : l'importance de l'évaluation cognitive subjective qui a une incidence sur le comportement du patient et vice-vers-ça, dans une relation à double entrée.
- Les motivations internes (exercées par l'individu sur lui-même, théorie de l'autodétermination) ou externes (entourage, soignants, ...).
- La capacité à émettre des jugements sur soi de façon générale (self-monitoring) qui est altérée dans la schizophrénie.

Ces facteurs font l'objet de recherche et pourraient être impliqués dans l'efficacité de la RC. Ils doivent être travaillés en amont et au cours de la remédiation afin de maximiser ses chances de réussite. Ils doivent être explorés pour savoir quand proposer la RC chez un patient avec TSS.

A noter que certains facteurs sont directement influencés par la maladie (par exemple la motivation, le système de la récompense et symptômes négatifs de la schizophrénie).

Les études s'accordent généralement à dire qu'une RC est plus efficace si elle est mise en place tôt dans le processus de la maladie (dans les mois qui suivent le premier épisode psychotique une fois stabilisé) (103).

3. Techniques utilisées :

Il est nécessaire au préalable d'effectuer une passation de tests neuropsychologiques pour voir quel processus sont déficitaires et lesquels sont conservés (état des lieux des forces et des faiblesses), et définir quelle stratégie de remédiation serait la plus efficace en fonction des différents programmes disponibles.

Les techniques utilisées sont les suivantes :

- **Répétition des exercices** : plusieurs fois par semaines, avec des tâches assignées à faire au domicile.
- **Renforcement positif** : des succès, des essais, des progrès, de la présence en consultation, des comportements adaptés...
- **Réduction de l'information** : considérer séparément les différentes informations disponibles dans son environnement, fractionner et simplifier la tâche, faire une feuille de route pour savoir quand l'information a déjà été traitée.

- **Verbalisation des stratégies, travail métacognitif.**
- **Résolution de problèmes et ses différentes étapes :** définition précise du problème, poser l'objectif et les obstacles, générer des solutions, évaluer chaque solution, en choisir une, l'appliquer, analyser si le problème a été résolu ou non.

Il s'agit d'un programme d'apprentissage supervisé en individuel ou en groupe. La répétition des exercices est essentielle : elle permet initialement l'entraînement de compétences (leur acquisition, coûteuse cognitivement en ressources attentionnelles) puis le surentraînement (utilisation automatique, qui continue d'affiner l'acquisition de compétences sans que ce soit coûteux en ressources attentionnelles). Cette répétition s'exerce plusieurs fois par semaine, pendant une durée suffisante, généralement de 1,5 à 2 mois minimum.

Des exercices sont travaillés durant les séances, et d'autres sont systématiquement demandés en dehors des séances à réaliser à l'extérieur. Tous les supports imaginables sont utilisables (ordinateur, vidéo, projecteurs, papier-crayon, mise en scène de jeux de rôle, ...).

La courbe de difficulté doit être adaptée, progressivement croissante pour éviter à la fois sentiment d'échec et d'ennui, peut contenir des pics de difficultés pour permettre au patient qu'il se rende compte de ses progrès (revenir sur des exercices plus compliqués plus tard permet au patient d'expérimenter sa progression de façon plus directe).

Il est important de renforcer positivement et régulièrement la motivation du patient, sa présence aux ateliers, lors d'échecs du patient (en renforçant l'essai, ou si elles permettent de mettre en avant une stratégie alternative même si non viable), la demie-réussite ou la réussite du patient à l'exercice, d'expliciter les progrès du patient au cours des exercices.

L'attitude du thérapeute doit être non jugeante, bienveillante, empathique. Si possible, il participe aux exercices en même temps que le patient lors des séances en individuel ou en groupe pour favoriser le coping.

Pour favoriser le développement de stratégies par le patient, il lui est généralement demandé de la verbaliser, et pourquoi il a choisi cette méthode. N'existe-t-il pas d'autres façons de faire peut-être plus efficaces ? L'apprentissage de stratégie est plus efficace si c'est le patient lui-même qui génère des stratégies, et s'exerce à choisir parmi celles qu'il a à sa disposition celle qui serait selon lui la plus efficace, à les appliquer, et à évaluer leur efficacité. On

n'empêche pas le patient de faire des erreurs : l'apprentissage est plus efficace lorsqu'il est réalisé par essai – erreur avec feedback immédiat. Souvent, on utilise « l'apprentissage sans erreur » : un exercice est considéré comme réussi lorsqu'il a été automatisé au point où il n'y a plus de ressources attentionnelles mobilisées, et donc plus d'erreur. On passe au niveau de difficulté du dessus. En cas d'échec répétés à l'étape suivante, on revient à l'étape précédente et on renforce l'apprentissage sans erreur.

En plus de travailler sur les compétences cognitives du patient, on fait de l'éducation thérapeutique sur les fonctions cognitives travaillées (qu'est-ce que la mémoire ? l'attention ? la ToM ? etc), on s'attache à travailler sur ses représentations concernant ses propres processus cognitifs en utilisant le dialogue socratique. On travaille, dans un cadre métacognitif, sur une stratégie plus générale à employer devant un problème en général (génération d'hypothèses / de stratégies, choix parmi ce qui est disponible, application, évaluation...).

Dans la RC, on favorise le développement d'une adéquation entre la perception du patient concernant ses capacités cognitives dans les différents domaines et ses capacités réelles, objectivables par les tests notamment. Pour cela, il est nécessaire que le patient comprenne (de façon intuitive) les notions de processus de mémoire de travail, de récupération mnésique, d'attention, etc. Il en va de même avec les processus dans la cognition sociale. La RC participe donc à la psychoéducation du patient.

L'acquisition de ces compétences métacognitives (des pensées concernant ses propres pensées, un fonctionnement de prise en compte de son propre fonctionnement) permet au patient de prendre des décisions et des orientations de vie en accord avec ses aspirations et ses capacités de manière autonome.

Il y a beaucoup de similitudes entre les principes utilisés dans la remédiation cognitive (se base sur l'étude des processus cognitifs et les lois de l'apprentissage) et ceux utilisés dans le cadre des thérapies cognitivo- comportementale (TCC), et plus encore lorsqu'on s'intéresse à des techniques de remédiation concernant la métacognition.

Les stratégies initialement utilisées dans le cadre des exercices en séances / dans l'environnement (= tâche assignée) ont pour objectif d'être appliqués à l'ensemble des autres champs de la vie du patient. La question de la généralisation est un enjeu majeur : l'amélioration

des performances cognitive ne sert à rien si ne bénéficie qu'à la consultation neuropsychologique et aux résultats des tests.

Des programmes de remédiation cognitive en groupe sont dits intégrés, c'est-à-dire qu'ils partent de l'entraînement des processus cognitifs primaires (fonctions exécutives, mémoire de travail...) puis sociaux (ToM, biais d'attribution...), et enfin l'entraînement aux compétences sociales (présentant des similitudes avec des ateliers comme par exemple l'affirmation de soi). On retrouve par exemple avec des programmes comme l'IPT (108) ou le SCIT (109).

D'autres programmes « non intégrés » travaillent spécifiquement sur des déficits cognitifs particuliers, comme c'est le cas de ToMRemed (pour la ToM) (135) ou le programme Gaïa (pour la reconnaissance des émotions faciales) (136).

Dans la littérature, on a cherché à mesurer l'efficacité de la remédiation cognitive en mesurant son impact sur ces différents domaines.

4. Efficacité de la remédiation cognitive

a. Dans la schizophrénie chez l'adulte

Nous séparerons les études concernant la schizophrénie chez l'adulte de celle des enfants et adolescents. Les études présentées ici concerne la RC en général, une section plus bas s'intéressera au cas particulier de la RC sociale (RCS).

Chez l'adulte, plusieurs méta-analyses ont démontré cette efficacité (105, 106, 107, 110) : amélioration des fonctions cognitives travaillées avec une taille d'effet moyenne, taille d'effet faible sur le retentissement sur le fonctionnement social, RC + mesures de réinsertion sociale, 60 % de réussite à 6 mois contre 20 % si RC seule, les résultats sur le fonctionnement social et l'amélioration de processus cognitifs se maintien dans les mois qui suivent, les effets de transfert sur les symptômes sont faibles et ne se maintiennent pas dans le temps, pour être efficace la RC nécessite un déficit cognitif chez le patient, et enfin, le facteur pronostic d'efficacité de la RC est son utilisation précoce que l'âge de début des troubles.

b. Dans la schizophrénie chez le sujet jeune :

Chez l'enfant et l'adolescent, il y a moins d'études quantitativement, et aucune étude avec une moyenne d'âge inférieure à 15 ans. Dans le cadre du TSS à début avant 18 ans :

Wykes T et al (2007) (111) retrouve une efficacité de la RC sur l'amélioration des fonctions cognitives, plus importantes chez ceux qui avaient le plus de difficultés dans les 3 domaines étudiés : mémoire de travail, flexibilité cognitive et planification (21 patients, moyenne d'âge 19 ans, avec 1 – 3 ans de durée de la maladie). Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée. Une amélioration des résultats au Wisconsin était corrélée à une amélioration sur tous les processus cognitifs et le score global. Cependant, il n'y avait pas d'amélioration en termes de fonctionnement social ou sur les symptômes (taille faible de l'échantillon, étude portant sur les processus élémentaires). Ils concluent sur la nécessité de trouver quelque chose qui permettrait de faire l'intermédiaire entre l'amélioration des fonctions cognitives élémentaires et le retentissement sur le fonctionnement social (la vague de recherche sur la cognition sociale dans la schizophrénie interviendra quelques années plus tard).

Etude répliquée par **Puig O et al (2014) (112)** qui retrouve dans une étude randomisée contrôlée de 23 patients une amélioration significative des performances cognitives pour la mémoire de travail et les fonctions exécutives, avec une taille d'effet moyenne à large chez 2/3 des patients (âge moyen 16 ans, pas d'élément sur la durée des troubles, pas de groupe contrôle, par exemple parole plusieurs fois par semaine). Ces résultats se maintiendraient à 3 mois. Pas d'évaluation concernant la présence de programmes de réinsertion sociale en complément. Ces éléments seraient en faveur d'une plus grande efficacité de la RC chez les patients plus jeunes. Des gains en termes de fonctionnement social (notamment au sein de la famille) ont également été mis en avant (mais en auto-évaluation, pas d'aveugle, pas de contrôle). Aucun effet retrouvé sur l'amélioration de l'estime de soi. Les effets sur le fonctionnement social ne se maintiennent pas après 3 mois.

Enfin, dans une méta-analyse de **Revell et al (2015) (113)** chez de jeunes patients (11 études, moyenne d'âge 22 ans), on retrouve peu d'amélioration concernant la cognition globale, une amélioration des fonctions cognitives principalement centrées sur la mémoire verbale et la cognition sociale (bien que seulement 3 études s'intéressent à la cognition sociale), des

améliorations au niveau fonctionnement social et sur les symptômes qui se maintiennent dans le temps, avec une taille d'effet inférieur à ce qu'on retrouve dans la méta-analyse de **Wykes 2011 (111)** chez des patients plus âgés.

On peut s'intéresser à l'efficacité de la RC dans le cadre des UHR. Les patients UHR sont plus jeunes que les populations cibles de la RC classique. Seulement 1/3 des patients développeront une schizophrénie plus tard dans le groupe le plus à risque (et sont donc en phase prodromale) **(54)**. La présence de troubles cognitifs (notamment en mémoire verbale et visuo-spatiale, surtout en cognition sociale) **(114)** représentent un facteur de risque supplémentaire de transition psychotique.

Comme dans la schizophrénie, la cognition sociale (ToM, reconnaissance des émotions et biais d'attribution) représente un médiateur entre les troubles de la cognition élémentaires (fonctions exécutives, etc.) et le pronostic fonctionnel chez les UHR **(115)**.

Dans une méta-analyse récente de **Glenthøj LB et al (2017) (116)**, chez des patients UHR, on retrouve une efficacité de la RC sur les fonctions cognitives et le pronostic fonctionnel, pas d'effet sur les symptômes (N = 327). Pas de taille d'effet disponible. Une seule étude (N = 128) parmi les 6 sélectionnées **(117)** s'est intéressée aux taux de conversion vers un épisode psychotique aigu et retrouve une diminution significative et importante par rapport au groupe contrôle (*supportive counseling*) à 12 (3,2 % vs 16 %) et 24 mois (6,3 % vs 20 %). Ils utilisaient un programme intégré avec des interventions psychosociales associées chez de jeunes adultes. Ces résultats sont très encourageants et mériteraient d'être répliqués.

c. Conclusion et limitations :

Au total, la RC en général, ciblant tous les processus confondus, est une technique non invasive qui semble avoir un impact neutre ou positif sur l'amélioration des performances cognitives, et moins souvent sur le retentissement fonctionnel de la maladie dans des populations de malades, chez l'adulte, l'adulte jeune et l'adolescent.

Cet effet ne concerne pas tous les patients et certains patients peuvent grandement bénéficier de ces techniques. Également, l'effet se maintient dans le temps à court et moyen terme. Il semble plus important lorsque la prise en charge est précoce (dans les quelques années qui suivent le début de la prise en charge en psychiatrie). Chez les patients UHR, la RC permettrait de retarder l'âge de début de la pathologie et probablement d'améliorer le pronostic, bien que ces résultats nécessitent être répliqués.

La moindre efficacité de certaines méta-analyse plus anciennes concernant l'efficacité de la RC sur le pronostic fonctionnel pourrait être lié au fait que la cognition sociale était très peu travaillée, contrairement à plus tard où elle intègre des programmes plus globaux (type IPT ou SCIT).

Il est également important de noter que l'efficacité sur le retentissement fonctionnel est bien supérieure lorsque des mesures de réinsertion psychosociales sont mises en œuvre en parallèle. L'effet est plus faible sur les symptômes négatifs et positifs que sur les symptômes cognitifs, et ne se maintiennent pas dans le temps.

Bien que moins d'études soient retrouvées chez le sujet plus jeune, la cognition sociale représente un intérêt majeur car en dépit des faibles tailles d'échantillon, l'efficacité de la remédiation de la cognition sociale sur le pronostic fonctionnel social a été retrouvée de façon constante.

La rigueur méthodologique qui est nécessaire au diagnostic de schizophrénie à début précoce n'était malheureusement pas explicitée dans les études.

Malheureusement, aucune étude retrouvée chez le jeune de moins de 15 ans.

5. Exemples d'application chez l'enfant et l'adolescent

Un premier article de **Doyen C et al (2015, Saint-Anne) (128)** fait un rapide tour d'horizon à travers l'utilisation de la RC dans le cadre de pathologies chez l'adulte, puis chez l'enfant concernant le TSA, le TDAH, l'anorexie mentale ou d'autres troubles du développement.

Puis, les auteurs présentent une étude exploratoire chez quelques jeunes patients présentant des faiblesses au niveau des fonctions exécutives ou attentionnelles, de mémorisation, des difficultés d'organisation ou d'estime de soi, dans un contexte de troubles dits neurodéveloppementaux très diverses (N = 9, âge de 6 à 13 ans) avec 3 TDAH, 2 retard mental léger, 1 TSA, 1 TOP, 1 trouble de l'adaptation, et 1 trouble du développement moteur. Il existe un trouble des acquisitions scolaires pour 7 d'entre eux. Les techniques de RC utilisées travaillent davantage les processus élémentaires.

Le programme de RC est assez soutenu puisqu'il s'étend sur 8,7 mois (+/- 2,3) en moyenne, avec 31 séances (+/-18). Il existe une hétérogénéité importante en termes de participation aux séances (probablement du fait d'une courbe d'apprentissage différente selon les patients). Ce sont des séances plus courtes que chez l'adulte, de 30 min. Les séances étaient individuelles et correspondent aux principes généraux que nous avons décrit précédemment. Deux types d'activités utilisées : les tâches papier-crayon et les jeux de société centrés sur différentes tâches cognitives. La fin de l'intervention a été marquée par une excellente acceptabilité et un engouement de ce type de techniques auprès des enfants et de leurs familles.

Un autre exemple d'utilisation concerne le TDAH. Les troubles des fonctions exécutives et de l'attention ont été mises en évidence tôt dans cette pathologie, et même s'il existe un traitement médicamenteux faisant office de test diagnostic, la plupart des patients présentent des symptômes persistants ou pouvant s'y apparenter qui ne s'améliorent pas ou peu sous traitement. L'approche en remédiation cognitive devient alors pertinente.

Cependant, la plupart des études incluant de la remédiation cognitive dans cette pathologie ne retrouvent peu ou pas d'amélioration des processus élémentaires entraînés (par sur les fonctions exécutives ou l'attention, une taille d'effet faible à intermédiaire pour la mémoire de travail), de même que sur les symptômes (activité motrice ou l'attention).

A ce titre, la méta-analyse de **Rapoport MD et al (2013) (123)** (ou une étude plus récente de **Bikic A et al (2018) (129)** retrouvent des résultats similaires. Ils proposent de repenser le cadre théorique dans lequel le TDAH et les déficits neurocognitifs sont pensés aujourd'hui (par exemple, en y mettant une place plus centrale pour la motivation).

Un troisième exemple concerne la remédiation cognitive dans le cadre de l'anorexie mentale chez l'enfant et l'adolescent. Il existe dans la littérature de nombreuses études de faisabilité qui montrent que la technique est applicable et bien accueillie dans cette population

(130,131), et qu'il y a une amélioration des performances dans les domaines impactés par la maladie (concernant la flexibilité mentale et le défaut de cohérence globale). Cependant, comme dans la schizophrénie, il n'y a pas d'amélioration en termes de symptômes (concernant la perception de soi ou la prise de poids) par rapport aux prises en charge usuelles à la fin de la remédiation. Le pronostic fonctionnel n'a pas non plus été étudié dans cette population.

De même, une méta-analyse de **Bora et Köse (2016) (132)** retrouve des déficits en ToM dans le cadre de l'anorexie mentale chez l'adulte jeune (moyenne d'âge autour de 25 ans). Cependant, une seule étude concerne des patients plus jeunes (15 ans de moyenne d'âge, de Laghi et al 2014) et ne retrouve pas d'altération de la ToM avec le test utilisé (Reading Mind from Eyes Test) (133). Il n'y a pas d'étude à l'heure actuelle d'étude concernant une éventuelle remédiation de la cognition sociale dans cette population.

6. Remédiation cognitive et plasticité cérébrale :

Dans cette section, nous nous intéressons aux corrélats entre efficacité de la RC cognitive et imagerie cérébrale. Des modifications à l'imagerie fonctionnelle ont été mises en évidence en comparant l'activation d'aires cérébrales en lien avec la réalisation d'une tâche chez le sujet sain et dans le TSS avant et au décours d'un entraînement cognitif. La plupart ont été réalisées en IRM fonctionnelle (IRMf).

Chez le sujet sain, l'entraînement cérébral et l'amélioration des performances cognitives provoque trois types de modifications (118) :

- Soit une augmentation du recrutement de neurones en lien avec la fonction entraînée, ce qui se traduit par un signal à l'IRMf plus fort / plus étendu (plus coûteux en ressources).
- Soit une augmentation de l'efficacité synaptique des circuits, ce qui se traduit par une diminution de la largeur et de l'intensité du signal à l'IRM (moins coûteux).
- Soit une combinaison entre les deux (amélioration des performances sans modification d'aspect à l'IRMf).

Ce constat montre qu'il peut être difficile de mettre en évidence des modifications du fonctionnement à l'IRMf en dépit d'une amélioration des performances cognitives objectivement retrouvée sur les tests.

Dans le cadre du TSS, comme nous l'avons vu, les règles de la neuroplasticité sont modifiées par la maladie durant sa phase active dans le cadre de l'hypothèse de la dysconnectivité de la schizophrénie, et restaurées au moins partiellement avec le traitement médicamenteux (en rétablissant la balance dopaminergique). Une des hypothèses formulées est que la RC permettrait d'augmenter le fonctionnement d'aires cérébrales altérées par la maladie (et potentiellement impliquées dans l'impact cognitif et sur les signes négatifs de la maladie inaccessibles au traitement).

Certaines régions cérébrales en lien avec une tâche cognitive sont moins activées chez les patients (adultes) présentant une schizophrénie par rapport aux sujets sains (119). Parfois elles le sont plus, et parfois des régions non impliquées habituellement dans la réalisation de la tâche sont également recrutées (appelé mécanismes de compensation).

Après la RC, en plus des augmentations et diminutions retrouvées dans les régions impliquées dans le processus cognitif (« restauration ») comme chez le sujet sain, on retrouve également le recrutement d'autres régions cérébrales qui ne sont pas impliquées habituellement dans la tâche demandée (« compensation »).

Dans une **Review de Franck N (2017) (120)**, la plupart des études contrôlées randomisées recensées sont de faible échantillon (7 – 30 patients adultes) mais retrouvent globalement une augmentation de l'activité cérébrale des zones en lien avec le processus cognitif travaillé lors de la RC.

Les principes de transfert ne sont pas toujours mis en évidence dans les études (121) :

- Des tests légèrement différents concernant une même fonction cognitive font chuter les performances des patients et l'activation cérébrale.
- Un processus cognitif non ciblé spécifiquement par la RC ne modifie pas ou peu son fonctionnement.
- Les régions cérébrales déficitaires retrouvées dans la schizophrénie ne sont améliorées que si elles sont entraînées spécifiquement par la RC.

Quant au principe de généralisation, il est difficile à mettre en évidence dans le contexte isomorphe de l'IRMf.

En cela, du point de vue de l'imagerie fonctionnelle, la RC fonctionne de la même façon que l'entraînement cérébral d'un processus chez le sujet sain ; l'amélioration de circuits orientés vers un processus cognitif est similaire à l'acquisition de nouvelles fonctions. Il n'a pas été mis en évidence de processus spécifique de restauration de ce qui a été perdu au cours du processus de la maladie. Tout se passe comme si le patient n'avait jamais eu la fonction mais pouvait potentiellement l'acquérir (cf. entraînement cérébral), si la motivation et l'environnement le permet (par exemple via l'inclusion à un programme de remédiation cognitive).

Une RC réussie donnerait au patient les clés pour s'exposer plus sereinement à des environnements variés (sociaux, au travail, aux études, à l'école...), ce qui donnerait l'occasion d'acquérir de nouvelles compétences et de renforcer les processus cognitifs en lien, et ainsi donner l'occasion à un cercle vertueux de s'installer.

Il n'y a pas de lien établi dans la littérature entre amélioration du pronostic fonctionnel social et plasticité cérébrale mise en évidence sur l'IRMf.

Également, il n'y a pas d'études en imagerie fonctionnelle chez l'enfant ou l'adolescent avec schizophrénie à début précoce à ma connaissance.

7. Remédiation de la cognition sociale :

Dans cette section, nous allons nous intéresser à la question : Pourquoi choisir la remédiation de la cognition sociale dans le TSS ?

Les patients avec TSS présentent fréquemment au moins un déficit parmi les 4 domaines de la cognition sociale (ToM, la reconnaissance et le traitement de l'information émotionnelle, la perception et la connaissance sociale, et le biais d'attribution).

On sait que la cognition sociale sert de médiateur entre les troubles des fonctions cognitives élémentaires et le pronostic fonctionnel social (retrouver un emploi, reprise des études, nombre d'amis, qualité des échanges sociaux...) (42) dans le cadre du TSS chez l'adulte. Nous postulons ce lien dans le cadre de COS / AdOS par la suite, au vu des indices précédents.

De bonnes performances en cognition sociale serait important (même si non nécessaire ni suffisant) pour s'exposer à des interactions sociales diversifiées, leur initiation et leur maintien.

Il existe des programmes de remédiation cognitive ciblant la cognition sociale qui seraient efficaces pour améliorer leurs performances (notamment en ToM et en reconnaissance des émotions) dans ces domaines (122). Nous nous intéresserons ensuite à l'efficacité de ces techniques. Ces programmes utilisent les principes généraux et utilisent les techniques décrites précédemment.

Travailler la cognition sociale permet mécaniquement de travailler les processus cognitifs élémentaires qui leurs sont sous-jacent (mémoire de travail, flexibilité mentale, ...) et qui sont nécessairement mobilisés dans le contexte de l'exercice. Cependant, un minimum de performances en cognition élémentaire (vitesse de traitement, mémoire de travail...) sont nécessaires pour l'apprentissage et l'utilisation de processus (par exemple, la ToM second ordre) de plus haut niveau.

La remédiation de la cognition sociale peut s'adapter à beaucoup de profils cognitifs chez l'adulte (déficit spécifique dans un domaine en particulier, ou déficit plus étendu) au moyen de différents programmes plus ou moins ciblés ou intégrés.

a. Quelle cible choisir ?

Les tests neuropsychologiques sont indispensables pour objectiver l'existence d'un déficit en cognition sociale. Aucun déficit ni symptôme n'est constant dans le TSS, et les troubles de la cognition sociale n'y font pas exception.

Aucun test ne cible spécifiquement qu'un seul et unique domaine de la cognition sociale. L'évaluation doit donc consister en une batterie de test. C'est déjà le cas pour les processus cognitifs élémentaires comme la mémoire de travail, la vitesse d'exécution, les fonctions exécutives, l'attention... les différents processus de la cognition sociale sont intriqués les uns avec les autres et avec les processus cognitifs élémentaires ; et les tests évaluent toujours plusieurs processus simultanément. Des travaux sont en cours pour harmoniser l'utilisation de

ces tests chez l'adulte et pour obtenir des normes qui permettent de comparer l'individu par rapport au groupe (CLaCoS, *Consensus d'évaluation de la cognition sociale*) démarrés en 2013 et toujours en cours.

Bien qu'aucun test n'ait été validé en langue française actuellement, de nombreuses équipes utilisent des tests pour valider l'inclusion de patients dans leurs programmes. Le problème est qu'il s'agit bien souvent d'un unique test (par exemple dans ToM Remed, il s'agit de la V-LIS) et parfois il n'existe qu'un seul exemplaire de ce test, ce qui peut majorer les résultats au test-retest (dans un sens de probable sur-efficacité du programme de remédiation).

Ce qui peut être proposé dépend de l'intensité, de l'étendue ou de la spécificité du déficit. Par exemple, si des déficits sont présents dans de nombreux domaines, il serait préférable de privilégier un programme intégré qui part des déficits en cognition élémentaire (mémoire de travail, attention, puis fonctions exécutives, ...) pour se diriger vers les déficits en cognition sociale et enfin, les compétences sociales (Exemple des programmes IPT ou SCIT) **(108,109)**.

Si un déficit spécifique d'un domaine de la cognition sociale est mis en évidence, il existe des programmes pour le travailler spécifiquement. Dans tous les cas, les modules de travail sur la cognition sociale vont mécaniquement faire travailler les domaines de la cognition sociale qui sont proches (c'est probablement impossible de travailler la ToM sans travailler le biais d'attribution et la connaissance sociale par exemple), et mobiliser les fonctions cognitives élémentaires associées.

b. Efficacité de la remédiation de la cognition sociale chez l'adulte

A l'heure actuelle, il existe une méta-analyse de **Kurtz MM et Richardson CL (2012) (122)** concernant l'efficacité de la RC sociale sur 19 études et 692 patients au total. Les résultats sont les suivants :

- Effet de la RC sur la reconnaissance des émotions faciales : taille d'effet modéré à large ($d = 0,71$; [0,52-0,90]) sur 15 études.

- Sur la ToM : taille d'effet faible à modéré ($d = 0,46$: [0,15-0,78]) sur 7 études. L'efficacité dans les différentes études était très hétérogène.
- Pas d'efficacité retrouvée de la RC sur la perception sociale (sur 8 études) et sur le biais attentionnel (sur 4 études).

Et ce en dépit de la diversité des programmes de RC (SCIT, SCST, IPT, CET, ...), leur durée, leur caractère intégré ou non (les processus cognitifs sociaux ciblés sont plus larges dans un programme intégré).

Il n'y a pas d'élément qui oriente vers une meilleure efficacité de programmes plus longs ou plus intégrés (en dehors de l'apprentissage par essai-erreur et feedback immédiat). Les facteurs influençant l'efficacité de la RC étaient la durée de la maladie (une durée plus longue, une meilleure efficacité), et pour la ToM le niveau d'éducation (facteur péjoratif sur l'efficacité de la remédiation cognitive sur les performances en cognition sociale).

Peu d'études cependant s'intéressaient à ces variables. Aucune étude concernant le maintien des bénéfices de la RC à plus long terme.

Les auteurs se sont également intéressés à des mesures de transfert et de généralisation des acquis :

- Sur les symptômes (PANSS / BPRS), avec une efficacité de la RC sur les symptômes globaux : taille d'effet modérée à large sur 7 études, ($d = 0,68$; [0,33-1,02]), même si aucune efficacité sur les symptômes positifs (8 études) ou négatifs (10 études) pris séparément. La RC sociale pourrait avoir une action plus spécifique sur la désorganisation (qui n'est pas directement visible sur la PANSS/BPRS), ou bien sur les symptômes dépressifs et anxieux qui peuvent être associés et jouer sur les indices de psychopathologie générale.
- Sur le retentissement fonctionnel, que ce soit avec les pairs ou avec des observateurs en milieu institutionnel : taille d'effet modérée à large sur 6 études, ($d = 0,78$; [0,45-1,11]) avec de multiples outils différents utilisés (quasiment autant d'études que d'outils de mesure différents). Il représente le véritable gain de la RC sociale par rapport aux techniques ciblant les processus cognitifs élémentaires.

Comme attendu, la taille d'effet sur le fonctionnement social est retrouvée supérieure dans la RC sociale par rapport à celle des processus élémentaires.

Il n'y a pas d'étude concernant la RC dans le domaine de la cognition sociale à ma connaissance chez l'enfant et l'adolescent.

c. Quelle place en psychopathologie de l'enfant et l'adolescent ?

Il s'agit d'une technique non invasive, ayant montré son efficacité chez l'adulte dans le cadre de la schizophrénie. Elle permet à la fois d'améliorer les performances cognitives et le retentissement fonctionnel social chez l'adulte.

L'amélioration du fonctionnement social, en accord avec les aspirations et les besoins du patient, est un facteur pronostic majeur qui représente le véritable objectif de la remédiation cognitive. Il est déterminant dans la plupart des pathologies mentales, y compris les troubles du spectre de la schizophrénie et la schizophrénie à début précoce. Avoir des outils susceptibles de l'améliorer plus tôt pourrait avoir un impact significatif sur le reste de la trajectoire de vie du patient.

Par exemple, on sait que faire des études est un facteur de meilleur pronostic dans la schizophrénie (même si cette relation est probablement à double entrée). Si on pouvait montrer que l'association remédiation cognitive – maintien dans le milieu scolaire est pertinente, on disposerait d'un outil intéressant. Même chose avec les milieux éducatifs (placement...) ou l'amélioration des relations au sein de la famille.

Les programmes de remédiation cognitive sont plus efficaces lorsqu'ils sont couplés à des mesures de réinsertion sociale. On pourrait envisager ces approches en tant qu'adjuvant d'une mesure de réinsertion à l'école ou dans les études, ou dans des milieux éducatifs ou familiaux, pour maximiser leur probabilité de succès de cette insertion et son maintien dans le temps.

Certaines pathologies de l'enfant bénéficient déjà de ce type programmes. Par exemple, dans le cas du TDAH, avec des résultats plus ou moins concluants (123), ou dans le cadre du 22q11 (124).

D'autres pathologies pourraient probablement en bénéficier chez l'enfant / l'adolescent : les troubles de l'humeur chez l'enfant / l'adolescent avec répercussion cognitive (125), dans certains troubles de l'attachement, dans l'anorexie mentale... Dans l'anorexie mentale chez

l'adulte, des travaux de recherche sont en cours pour déterminer si la remédiation cognitive, notamment sur certains aspects déficitaires dans cette pathologie comme par exemple la flexibilité mentale ou les difficultés de cohérence globale avec focalisation excessive sur le détail, peut bénéficier de remédiation cognitive avec la question des effets sur la pathologie. Ces travaux seraient probablement largement généralisables aux formes adolescentes, même s'ils nécessiteraient des aménagements et adaptations (126).

L'intérêt de l'étude de la remédiation cognitive dans le cadre de la schizophrénie à début précoce est qu'il existe déjà des outils chez l'adulte, qui peuvent potentiellement être adaptés à l'enfant et / ou à l'adolescent. Les lois de l'apprentissage dont on se sert chez l'adulte sont les mêmes que chez l'enfant et l'adolescent, l'objectif est transposable, seul le support doit être adapté.

La schizophrénie à début précoce est une pathologie rare, et il n'y a pas d'études actuellement s'intéressant à l'efficacité de la remédiation cognitive dans cette pathologie. Une relation entre remédiation cognitive et amélioration du profil cognitif des patients sera difficile à mettre quantitativement en évidence. De même, la relation entre remédiation cognitive et pronostic fonctionnel, plus indirecte, ne sera probablement pas possible à mettre en évidence statistiquement car elle nécessiterait des tailles d'échantillon irréalistes (sauf si la remédiation cognitive est vraiment très efficace).

On sait que la cognition sociale et autres déficits cognitifs représentent autant de trait endophénotypiques de la schizophrénie, présents statistiquement de façon moins intense et moins fréquente chez les apparentés au premier degré, mais tout de même présents. Les troubles du fonctionnement social de l'enfant au sein de la famille pourraient s'expliquer en partie par des difficultés accrues dans ces domaines dans l'environnement du patient (par exemple, les parents ou la fratrie), et il pourrait être intéressant dans certains cas de proposer une évaluation spécifique aux parents, en fonction de l'acceptabilité. On pourrait, par exemple, envisager des groupes de remédiation cognitive dans un contexte familial ; ToMRemed que nous verrons plus tard pourrait très bien s'y prêter. Certains auteurs l'ont essayé dans l'anorexie mentale (127).

Impliquer directement les parents dans des séances de remédiation cognitive leur permettrait de prendre en compte de façon plus réaliste la valeur des difficultés de leur enfant

lorsqu'elles sont présentes, de même que leurs forces, mais aussi pourquoi pas de leurs propres difficultés tout en les travaillant. Comme nous l'avons vu, les apparentés présentent plus souvent des symptômes atténués (schizotypie / schizoïde), de même que des performances cognitives moindres (60). Une fois les compétences des enfants / adolescents acquises, il est important qu'ils aient la possibilité de les exercer en situation écologique.

Également, cela permettrait aux proches d'apprécier plus directement la marge de progression, lorsqu'elle est présente, au cours des séances. Cela leur permettrait de participer à l'éducation thérapeutique et à la généralisation des acquis (en favorisant leur application en dehors des séances de remédiation cognitive).

Bien entendu, la remédiation cognitive ne se substitue pas aux prises en charges usuelles mais pourraient représenter un moyen complémentaire d'action, sur des aspects particuliers qui sont encore peu pris en compte en pédopsychiatrie. De même, la remédiation cognitive ne se substitue pas à l'utilisation d'un traitement compte tenu des troubles de l'intégration de l'information et les déséquilibres dans la balance dopaminergique.

L'absence de tests normés chez l'enfant (en dehors des tests de QI, qui n'ont pas de programmes spécifiques pour les différentes sous parties) représente un enjeu majeur avant de se lancer dans la réalisation et l'application de ces outils. Faire de la remédiation cognitive nécessite d'objectiver un déficit dans un domaine pour choisir une stratégie de management de ce déficit (restauration / compensation / adaptation de l'environnement).

Favoriser l'entraînement et le fonctionnement de circuits neuronaux pour lutter contre le cercle vicieux de diminution des performances – diminution de l'exposition aux situations sociales décrit plus haut, sur des années et des années, serait également un argument à l'utilisation de ces techniques précocement, bien que des activités thérapeutiques de groupe, déjà existantes, présentent toutes la propriété d'exposer l'enfant et l'adolescent à un contexte social plus varié que sans.

En favorisant la mobilisation et l'utilisation de certains circuits, la remédiation cognitive chez l'enfant ou l'adolescent pourrait dans ce contexte d'augmentation de la pression de sélection des synapses lié au neurodéveloppement, favoriser l'émergence et l'utilisation de réseaux moins dysfonctionnels et ainsi diminuer, retarder, voire prévenir dans certains cas l'émergence de la maladie, en tout cas améliorer plus généralement le pronostic fonctionnel.

L'application de ces outils présente certaines spécificités qui doivent être prises en compte dans l'application de ces outils, que ce soit du point de vue de l'utilisation chez des enfants et adolescents, ou celui de la schizophrénie à début précoce, des formes particulières de TSS.

d. Spécificités des enfants et adolescents :

Ces spécificités sont en lien avec les facteurs subjectifs précédemment présentés.

La stigmatisation lorsqu'elle est présente devrait avoir un effet particulièrement incisif. Les enfants et adolescents n'ont pas toujours la possibilité de mettre de la distance, de distinguer leurs propres jugements au sujet de leur fonctionnement de celui d'autrui (parents, camarades de classe, ...). D'autant plus lorsqu'il vit, tous les jours, avec des pairs qui ont un avis, parfois très tranché et négatif, sur ses comportements ou ses capacités ou ce qu'il est, et lorsque ce jugement est régulièrement renforcé par la répétition aléatoire.

Nous avons vu que l'un des critères de réussite de la RC est la recherche d'une adéquation entre les capacités réelles (c'est-à-dire mesurée par les tests, généralement sous-estimé sous le poids de l'étiquette et de la stigmatisation lorsque la symptomatologie positive est amandée) et les capacités perçues, nécessaires à l'élaboration d'une stratégie efficace et adaptée. Comme chez l'adulte, cet apprentissage nécessite de travailler sur ces aspects avec l'enfant ou l'adolescent, mais également et peut-être de façon plus intensive avec l'entourage, en amont, pendant et après la RC.

De même, il existe des spécificités concernant la mobilisation de l'attention. Il est nécessaire que le programme favorise l'émergence de renforcement positifs adaptés. Les enfants sont plus sensibles aux facteurs externes de motivation. Ce renforcement peut être obtenu en adaptant le contenu pour qu'il soit ludique et fasse appel à des références connues de l'enfant (personnages ou lieux issus de son imaginaire connus de tous, voire personnalisés pour qu'ils puissent davantage s'identifier). Ou encore, par la mise en place de récompenses aléatoires pour sa participation en séance (par exemple en valorisant directement ses interventions au sein du groupe), pour sa présence à la séance (en mettant en place par exemple

une friandise sucrée aléatoirement au cours de certaines séances). Il faut préférer des séances en fin de matinée, surtout éviter le début d'après-midi.

Les besoins de l'enfant et l'adolescent présentent également des spécificités. Ils ne sont que partiellement autonomes en termes de régulation émotionnelle, de prise d'initiative, ... et il est important de prendre en compte cette autonomie dans ce qui est attendu de l'enfant et de l'adolescent, en plus des éléments de sa personnalité (au sens de sa façon à lui de gérer cette autonomie). Les enfants et adolescents ne peuvent assurer la totalité de leurs besoins seuls et sont donc amenés à solliciter l'adulte, et parfois ont besoin que leurs besoins soient anticipés par l'adulte. Il s'agit bien davantage d'une différence de degré que de nature par rapport à ce qu'on retrouve chez l'adulte, et cette distinction est encore moins évidente lorsqu'on considère le handicap psychique plus généralement.

Il faut également s'intéresser au niveau de développement de l'enfant et de l'adolescent, afin de s'assurer de ne pas le mettre en échec en lui demandant quelque chose en termes de savoir ou de compétences qu'il n'est pas capable de recevoir. Davantage que l'adulte, l'enfant est en cours de développement. D'où l'importance de réaliser des tests adaptés, en fonction de l'âge du patient, et utiles pour adapter le travail de remédiation cognitive. Les normes et la nature des tests devraient être adaptées selon l'âge.

Par exemple, mettre dans une épreuve une compréhension orale de l'ironie avant 9 ans, risque de mettre en échec l'enfant. Cet exercice devrait survenir plus tard pour être sûr que l'enfant a la capacité d'acquérir la fonction.

L'un des arguments avancés concernant l'utilisation de techniques de RC chez l'enfant et l'adolescent concernait une neuroplasticité éventuellement plus importante chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte. Nous avons déjà abordé ce point précédemment. La durée d'évolution du trouble est plus importante que l'âge du début des troubles en termes de pronostic sur l'efficacité de la RC. Ainsi, la question de savoir si la neuroplasticité chez l'enfant et l'adolescent (si cette question a un sens) est plus importante, ne permet pas de prédire si l'utilisation des techniques de RC seraient plus efficaces dans cette population.

Enfin, il existe des spécificités environnementales : chez l'enfant et l'adolescent, l'isolement complet n'existe pas et il est nécessairement au contact de personnes qui le prennent

en charge et / ou sont responsables de lui ou de certains aspects de sa vie (éducation, scolarité, soins, ...). Ces intervenants sont autant de leviers et de freins potentiels sur lesquels il doit être possible d'agir pour favoriser la généralisation de ce qui est travaillé en RC dans la vie de tous les jours. La place de l'école dans ce processus de soin serait également à définir.

e. Spécificité de la schizophrénie à début précoce :

La place des troubles cognitifs est centrale dans ce type de pathologie (3), la grande majorité des patients présentant des symptômes cognitifs (80%). Les symptômes négatifs sont également très présents, et représente un frein à la motivation du patient pour le programme. Il pourrait être utile de travailler en RC des processus élémentaires (notamment les fonctions exécutives) lorsqu'ils sont très impactés par la maladie, ainsi que de proposer des activités en hôpital de jour pour augmenter la stimulation et le niveau d'activité et diminuer les symptômes négatifs, avant de faire de la RC des processus de cognition sociale.

Également, il existe souvent des troubles des apprentissages (dyslexie, dysgraphie, dyspraxie, dysphasie ...) (80) chez ces patients et il faudra en tenir compte dans les supports proposés par le programme (par exemple en relisant plusieurs fois à voix haute les questions, en privilégiant le support oral / imagé / écrit selon le contexte...).

De même, bien que la RC cible des déficits cognitifs qui peuvent être transversaux à travers les différentes pathologies, il faudra prendre en compte les comorbidités du patient dans les indications des exercices de remédiation et du contenu du programme de remédiation cognitive.

Par exemple, la présence d'un TDAH comorbide nécessitera probablement de créer des groupes plus restreints, un rappel de la consigne plus fréquent, en mettant vraiment l'accent sur les bénéfices secondaires à la participation à l'exercice (motivation externe ++)... Les épisodes thymiques sont fréquents au début de la maladie et il serait plus sage de situer la RC à distance de ces épisodes. De même, les ponts entre TSA de haut niveau et schizophrénie sont à considérer et les modalités spécifiques qui caractérisent l'apprentissage dans le TSA devraient être intégrées au contexte de la RC du TSS lorsqu'il existe une symptomatologie évocatrice.

Comme chez l'adulte, il existe probablement des troubles de la cognition sociale à cet âge, qui sont déjà installés durant la phase prodromale et insidieuse de la maladie. Il existe des indices dans la littérature, comme nous l'avons vu plus haut, concernant l'efficacité de la remédiation cognitive chez le sujet plus jeune (ou plutôt pris en charge plus tôt dans le processus de la maladie).

Il est important de noter que la prise en charge en RC ne se substitue pas au traitement médicamenteux, mais peut compléter ses effets en permettant d'entraîner des compétences et des processus cognitifs spécifiques, quand l'environnement (scolaire, familial...) ne permet pas leur acquisition. Aussi, il faudra prendre en compte les difficultés à équilibrer le traitement médicamenteux (CLOZAPINE) et la résistance des patients aux neuroleptiques (2/3 des patients avec symptômes positifs résiduels malgré le traitement) (2), notamment dans la participation aux séances et pendant la séance des patients, parfois l'aspect fluctuant des performances au travers des différentes séances.

Le risque de stigmatisation lié à l'étiquetage de la maladie est également à prendre en compte : le terme de schizophrénie est péjoratif et lié dans l'imaginaire collectif à de multiples aspects négatifs (dangerosité, imprévisibilité, incohérence, stupidité, bizarrerie...) qu'il peut être utile de mettre en perspective et de désamorcer si possible avant la constitution d'un groupe de patients. On connaît l'impact de l'étiquetage chez l'adulte, cet effet est au moins aussi présent et organisateur chez l'enfant.

Également, le bilan avant les séances est important parce qu'une anosognosie vis-à-vis des propres difficultés et / ou avoir l'impression de ne pas être à leur place au sein du groupe de remédiation est possible, ce qui diminuerait grandement l'implication du patient et l'efficacité de la remédiation cognitive.

f. Remédiation de la cognition sociale chez l'enfant et l'adolescent :

Il n'existe pas à ce jour de RC sociale chez l'enfant ou l'adolescent quelle que soit la pathologie. De même, aucune étude à notre connaissance n'a eu lieu concernant la remédiation de la cognition sociale dans la schizophrénie à début précoce.

L'approche du programme iRehab-EOS est unique en ce sens, tant concernant la nature de la remédiation (RC sociale chez l'enfant et l'adolescent) que de la pathologie dans laquelle elle s'applique (la schizophrénie à début précoce).

E. ADAPTATION D'UN PROGRAMME DE REMEDIATION DE LA COGNITION SOCIALE POUR L'ENFANT ET L'ADOLESCENT :

Nous avons tenté de présenter une vue globale de l'outil conceptuel que représente la cognition sociale et ses différentes composantes, l'applicabilité de ces outils dans le cadre des troubles du spectre de la schizophrénie, chez l'adulte, et des indices qui nous permettent d'envisager leur intérêt dans la schizophrénie à début précoce.

L'utilisation de la RC dans cette population de patient représente un défi. Il s'agit de patients présentant un pronostic péjoratif, des symptômes bruyants, un déficit cognitif important. Si leur utilisation est possible dans cette population, alors elle serait possible dans tout le TSS et peut être même dans d'autres domaines de la psychose (par exemple, chez les patients UHR). Elle aurait du sens, à partir du moment où un déficit est objectivé.

L'application de la RC sociale chez l'enfant et l'adolescent a été rendue possible dans un programme de recherche clinique qui a eu cours au CHU de Rouen pendant plus d'un an, à la maison des adolescents sous la direction du Dr RIVERA et du Dr FERRAFIAT. Ce projet a consisté en différentes étapes :

- Une étape de bibliographie pour recenser les différents outils disponibles dans la littérature. Deux sont apparus pertinents : ToMRemed et Mickael's Game (les deux travaillent la ToM et la perception sociale).
- Une étape de formation aux outils de remédiation cognitive : pour ToMRemed (**135**), le Dr RIVERA s'est rendu à la formation proposée par le Dr BAZIN, au centre Bleuer à Versailles ; pour le Mickael's Game (**137**), une formation à distance en vidéo-conférence.
- Une étape de recrutement des patients avec une évaluation initiale qui sera détaillée plus en avant. Les critères d'inclusion sont détaillés plus en aval.
- Une étape d'application de ces programmes dans le cadre de la recherche clinique, concernant ToMRemed (3 patients) et Mickael's game (3 autres patients), chez des patients présentant une schizophrénie à début précoce. Les deux programmes ont concerné des patients différents mais ont été appliqués en parallèle.
- Après la réalisation des programmes, une nouvelle évaluation.

Cette première partie a conduit au constat qu'il était possible de travailler la cognition sociale dans le cadre de ToMRemed ou du Mickael's game. Aussi, ToMRemed paraissait plus complet pour travailler la cognition sociale, dans un contexte plus écologique et plus proche des interactions sociales réelles (matériel vidéo vs modèle de cartes dessinées). Cependant, le programme nécessitait des adaptations pour améliorer la motivation et l'implication des patients à y participer. En effet, l'une des grosses difficultés lors de la réalisation de ces programmes destinés à un public adulte a été de favoriser l'attention et la concentration des patients sur des films qui présentaient un rythme assez lent, sont assez anciens et éloignés des codes sociaux utilisés par les adolescents dans le cadre de ToMRemed.

1. Programme ToMRemed :

a. Présentation :

Chez le sujet sain, il existe deux processus parallèles qui sont utilisés lors d'une conversation avec ambiguïté (134) :

- Génération automatique d'hypothèses.
- Traitement des éléments du contexte pour choisir celle qui est la réponse la plus adaptée à la situation.

Il existe dans la schizophrénie un déficit cognitif spécifique touchant la capacité à attribuer des intentions à autrui, en lien avec des difficultés à repérer de façon adéquate les contenus émotionnels, à faire des liens entre les différents éléments du contexte et à prendre en compte l'ensemble de ces éléments, à organiser ces perceptions sensorielles multiples et multimodales en une compréhension plus globale de la situation et à en faire une synthèse. A défaut, ce sont les hypothèses de bas niveau, davantage stéréotypées, qui sont retenues.


ToMRemed (135) est un programme de RC qui a pour cible des patients présentant un trouble psychotique (schizophrénie, autisme de haut niveau, ...). Deux types de support sont utilisés.

D'une part, des extraits vidéos. On met en scène au travers d'extraits de films de quelques minutes d'au moins une intention implicite et d'un contexte (verbal et non verbal),

suffisamment riche pour permettre de lever une ambiguïté. 2-3 questions par extrait vidéo, avec 5 hypothèses concernant l'intention d'un des protagonistes qu'il faut classer entre très peu probable / peu probable / probable / très probable. Il faut s'appuyer des éléments du contexte pour trouver l'hypothèse / les hypothèses les plus probables. Il est possible de visionner les extraits autant que nécessaires (souvent 3 - 4 visionnages sont nécessaires). La première question est présentée après un premier visionnage du film, les patients travaillent individuellement dans un premier temps. Ils doivent classer les hypothèses selon leur probabilité et trouver des justifications ("pourquoi c'est très peu probable / très probable / ...) en s'appuyant sur les éléments du contexte. Puis un tour de table est organisé pour chacune des questions, les arguments pour / contre l'hypothèse sont évoqués, et un dernier tour de table permet de statuer sur la probabilité de l'état mental proposé en hypothèse. Puis on passe à la proposition suivante.

A la fin d'une question, on demande au groupe quelle est la ou les hypothèses les plus probables avant de passer à la question suivante. A la fin de la dernière question, une phrase résumant l'interaction entre les différents protagonistes est élaborée par le groupe. Si d'autres hypothèses semblent plus probables pour le groupe, il est possible de les discuter également. Un extrait vidéo est proposé par séance.

Exemple de question et d'hypothèses proposer, à classer dans le tableau et à justifier.



FILM 1 : Le taxi

Qs1: Pourquoi l'homme propose-t-il à la femme de la raccompagner ?

- 1- Parce qu'il n'aime pas voyager seul
- 2- Parce qu'il essaye de la séduire
- 3- Parce qu'il veut savoir où elle habite
- 4- Parce qu'il a peur de s'endormir
- 5- Parce qu'il veut lui éviter de payer le taxi

Très peu probable	Peu probable	Probable	Très probable

Pouvez-vous donner un ou deux **arguments** justifiant **votre choix** concernant ...

- la place de la réponse 1 dans le tableau:
- la place de la réponse 2 dans le tableau:
- la place de la réponse 3 dans le tableau:
- la place de la réponse 4 dans le tableau:
- la place de la réponse 5 dans le tableau:

Extrait du Cahier du patient pour ToM Remed (modifié pour que la question posée apparaisse)
(N. BAZIN et al)

L'intention à trouver et la correction du tableau à laquelle il faut arriver (la « logique commune») est donnée ici. Les arguments en faveur de ce choix présentés ici sont indicatifs et doivent être discutés et complétés par le groupe.

FILM 1 : Le taxi

Qs1: Pourquoi l'homme propose-t-il à la femme de la raccompagner ?

- 1- Parce qu'il n'aime pas voyager seul
- 2- Parce qu'il essaye de la séduire
- 3- Parce qu'il veut savoir où elle habite
- 4- Parce qu'il a peur de s'endormir
- 5- Parce qu'il veut lui éviter de payer le taxi

INTENTION = la séduire

Très peu probable	Peu probable	Probable	Très probable
1 4 5	3		2

Arguments en faveur :

- 1- Il ne se plaint pas de voyager seul. Sa voix n'est pas plaintive.
- 2- Il lui fait des avances: le voyage sera plus agréable s'il le fait avec elle et il serait content de passer ce long moment avec elle
Ses phrases ont une tonalité poétique : « ma voiture et moi, nous vous attendons comme chaque soir depuis la nuit des temps »
L'ambiance du restaurant (resto vide, peu de lumière, la serveuse qui fait sa caisse...) montre bien qu'il est le dernier client et fait comprendre qu'il attend que la serveuse ait fini son travail
Ce n'est pas le premier soir qu'il l'attend
- 3- Il ne parle que du voyage
- 4- Il a l'air bien réveillé
- 5- Il ne parle pas de l'aspect financier

Extrait du manuel
destiné au soignant
pour ToM Remed
(N. BAZIN et al)

D'autre part, des expériences de vie rapportées. La consigne est la suivante : "Rapportez au groupe des situations de conversation dans lesquelles vous vous êtes sentis en difficulté". Le patient doit rapporter une situation où l'autre a manifestement une intention implicite ou ambiguë. Le patient indique son interprétation, sa croyance initiale et intuitive. Le groupe doit ensuite générer des hypothèses alternatives. Puis les différentes hypothèses sont discutées. Des questions sont formulées par le groupe au rapporteur pour confirmer ou infirmer les différentes hypothèses. Enfin, un nouveau tour de table permet de classer les différentes hypothèses formulées parmi très peu probable / peu probable / probable / très probable, et le groupe choisit celle qui semble la plus probable après discussion. L'objectif est multiple : travailler sur la génération d'hypothèses, augmenter le self monitoring du patient concernant ses conversations avec autrui en dehors des séances, généraliser ce qui est travaillé avec les extraits vidéos à la vie quotidienne du patient, montrer au patient que très souvent et même s'il existe une situation ambiguë au départ, le fait de passer en système analytique (système 2) et de remettre en cause sa croyance initiale permet d'aboutir à une meilleure compréhension de la situation et un consensus au sein du groupe dans la majorité des cas. Au fil des séances, les expériences de vie

rapportées seront de plus en plus pertinentes et de plus en plus en rapport avec des difficultés d'attribution d'intention que pourraient rencontrer un sujet sain.

On commence généralement la séance par travailler sur l'expérience de vie rapportée par les patients (une ou deux en général), puis on les vidéos. A la fin de chaque séance, on demande aux patients un retour sur la séance actuelle.

L'inclusion des patients pour le programme concerne les patients présentant une schizophrénie et un défaut de l'attribution d'intention à autrui évaluée par la V-LIS (seuil > 14, moyenne des patients schizophrènes à 20).

Le cadre de soins est ambulatoire. Les groupes sont fermés (on ne rentre pas dans le programme après qu'ils aient commencés), et ne doivent pas excéder plus de 6 personnes maximum. La difficulté progressivement croissante. Les séances durent 1h30 à 2h maximum, toutes les semaines pendant 10 séances (première séance de présentation de ToMRemed plus courte, 8 séances classiques avec expérience de vie rapportée et extrait vidéo, dernière séance de clôture avec réévaluation par la LIS / l'impact sur la vie quotidienne)

L'attitude du thérapeute et du co-thérapeute est engagée et empathique. Les thérapeutes font également l'exercice pour favoriser le coping. On utilise le questionnement socratique pour remettre en cause / pondérer les propositions du patient lorsque c'est nécessaire. Les patients discutent souvent entre eux lorsqu'ils ne sont pas d'accord sur la probabilité attribuée à une hypothèse. On fait également un travail d'analyse des pensées dysfonctionnelles des patients lorsqu'elles ont tendance à se répéter au fil des séances (surgénéralisation, inférences arbitraires, minimisation...). Le travail du groupe a pour objectif d'arriver à une hypothèse / une poignée d'hypothèses communément admises par le groupe, cette notion est importante pour comprendre la communication sous-tendant les interactions sociales. Il est important de ne pas être normatif dans la recherche de cette opinion communément admise, il faut mettre le patient en situation de sorte qu'il arrive au constat qu'elle existe généralement lorsqu'on a suffisamment d'indices.

Une autre question importante est celle de la généralisation de ce que le patient a acquis au cours des séances de ToMRemed, aux autres domaines de sa vie (privé, amical, au travail,

...). ToMRemed et son approche par vidéo est un programme dit écologique, au sens où il montre des interactions entre individu au plus proche de celles qui sont présentes quotidiennement chez l'individu sain (une expérience sensorielle multimodale).

Concernant l'extrait vidéo, le patient dispose d'indices sémantiques riches, paraverbaux, non verbaux, de l'environnement des protagonistes (lieu). Les expériences de vie rapportées sont au contraire volontairement pauvres en indice contextuel au départ, pour maximiser le nombre d'hypothèses formulées. Le patient doit se rendre compte qu'il lui manque des informations pour pondérer les différentes hypothèses que le groupe va formuler, pour lui donner envie de les rechercher. C'est ce processus métacognitif (le fait de se dire « j'ai pas assez d'informations, il m'en faut plus ») qui aurait le plus à gagner à être généralisé pour le patient dans les situations d'interaction.

Le fait de demander aux patients d'être attentifs aux interactions avec autrui, de les monitorer au quotidien pour en trouver une à rapport au groupe est un autre outil permettant de maximiser les chances de généralisation des acquis. Pour se faire, il faut qu'il soit attentif entre les séances à la consigne pour déceler la présence de situations d'ambiguïté au quotidien. On peut augmenter la probabilité de réalisation de la tâche assignée en déterminant des déclencheurs qui initieront le comportement de self-monitoring après ou au cours d'une interaction sociale. Par exemple, une étiquette ToMRemed sur le paquet de cigarette, ou bien poser le cahier sur la boîte à croquettes du chien pour qu'il pense régulièrement aux situations sociales auxquelles il a participé dans la journée. Ces rappels sont importants chez le sujet sain, mais plus encore chez un patient présentant des troubles cognitifs. Chez l'enfant, on pourrait transmettre avec l'accord de l'enfant / l'adolescent, la consigne aux parents pour qu'ils l'incitent à réfléchir à des interactions qu'il a pu avoir avec eux ou à l'école au cours de la journée (attention, être incitatif sans être prescriptif car il y a un risque de diminution de l'adhésion dans ce cas).

b. Applicabilité de cet outil chez l'enfant et l'adolescent

Le préalable à l'adaptation de ce programme aurait été d'avoir une tâche d'évaluation dans une population adolescente, ce qui n'est pas le cas. Dans le cas de ToMRemed, il s'agit de la LIS. Une fois validée dans ce contexte, des scores bas seraient en faveur d'un déficit en

cognition sociale et plus précisément en perception sociale et en théorie de l'esprit, ce qui poserait l'indication pour l'inclusion au programme. De plus, une amélioration des scores lors de la nouvelle passation de la LIS après le programme serait en faveur d'une amélioration objective des performances en ToM.

L'aspect d'hypermentalisation et d'hypomentalisation ne sont pas explorés avec la LIS (tendance à surinterpréter ou sous-interpréter des indices contextuels et de prêter ou non des intentions à autrui par excès / défaut de mentalisation).

La LIS est très proche de l'exercice proposé par ToMRemed. Il s'agit de vidéos montrant des situations ambiguës avec des questions et 5 hypothèses à classer comme dans ToMRemed. Il s'agit donc d'une tâche très proche qui ne permet pas de rechercher une généralisation ou un transfert de connaissances.

Dans l'étude présentée, l'évaluation de la cognition sociale, comme des fonctions exécutives, ont été évalués de façon clinique, sans comparaison possible avec des sujets témoins.

L'éducation thérapeutique des concepts utilisés (notion de croyance des autres différentes des nôtres, d'intention d'autrui, d'hypothèse associée à une probabilité) sont suffisamment simples et intuitifs pour être expliqués et compréhensibles pour des adolescents lors de la première séance, y compris lorsqu'ils présentent des troubles cognitifs. Comme chez l'adulte, la compréhension intuitive de ces concepts est utile mais c'est l'entraînement puis le surentraînement qui permettra d'intégrer et d'appliquer ces outils avec effort initialement, puis automatiquement au fil des séances. La durée des séances devrait être plus courte, 1h – 1h30 maximum.

Dans sa forme princeps, ToMRemed a été utilisé chez 3 patients dans le cadre de cette étude exploratoire au CHU de Rouen. Trois autres patients ont participé au Mickael's game. Malgré ou du fait de ce petit nombre, il existait d'importantes difficultés à cadrer les patients sur les films ou le matériel papier du Mickael's game. La forme de ToMRemed rend utilisable le matériel vidéo en l'état, mais gagnerait à être amélioré afin de mieux s'appliquer dans un plus grand groupe de patients. Dans certaines séances, la moitié du temps de la séance était dédié à recentrer le patient sur l'exercice.

Les deux parties (travail sur film et expérience de vie rapportées) des séances peuvent également être appliquées chez l'adolescent. Les patients avaient des difficultés à tenir le cadre des vidéos et à se concentrer efficacement sur les extraits, les reVISIONNER ou demander à les revoir. Cependant, les expériences de vie rapportées étaient effectivement des histoires personnelles qui dégagèrent une difficulté dans la compréhension des intentions d'autrui (avec les pairs ou la famille), ce qui montre qu'ils ont bien intégré l'outil au fil des séances et l'ont appliqué dans des situations extérieures aux séances de remédiation cognitive (généralisation).

Les interactions sociales des enfants et adolescent en dehors des séances, du fait d'une vie familiale et de la vie scolaire, sont plus nombreuses et riches que celles d'adultes souvent en isolement social en dehors du cadre des soins. De fait, les possibilités d'application de ces outils en dehors des séances et les chances de généralisation apparaissent intuitivement plus grandes que chez l'adulte.

L'un des principaux freins à la bonne exécution de ces programmes réside dans la motivation des patients. Les films utilisés dans ToMRemed sont anciens. Les codes sociaux qui sont utilisés et utiles chez l'adulte ne sont pas nécessairement les mêmes que ceux des enfants et adolescents d'aujourd'hui. De même, gérer la façon de créer une dynamique de groupe favorable au travail en groupe (avec des interactions au sein du groupe) est centrale. Les enfants et adolescents peuvent avoir des comportements « adolescents » et s'opposer à l'outil de soin, ils peuvent être très difficiles à recadrer. Il est important qu'ils aient des bénéfices à court terme à participer aux séances.

A l'issue de cette utilisation de l'outil ToMRemed dans la population adolescente, une nouvelle évaluation en fin de programme a été effectuée. Elle montrait une efficacité (bien entendue non significative au vu de la taille d'échantillon) du programme de remédiation cognitive avec l'amélioration des scores de la LIS chez les 3 patients. L'un d'entre eux (d'une des patientes présente dans le groupe initial a été hospitalisée au décours d'une décompensation) présentait une diminution du score de la LIS dans le cadre d'une tendance à l'hypermentalisation, et deux d'entre eux ont pu être réintégré dans le groupe de recherche iReHab-EOS

On constate au fil des séances que les expériences de vie rapportées ont été bien investies par les patients. Ces expériences concernaient davantage les relations avec les pairs chez les plus grands, et davantage les relations au sein de la famille étaient davantage présentées chez les plus jeunes.

L'acceptabilité de ces techniques était suffisamment bonne pour que deux des patients qui ont participé à ToMRemed acceptent de participer à iReHab-EOS.

Les parents rapportent eux aussi une amélioration subjective dans les rapports parents-enfants.

2. Développement d'un outil de remédiation cognitive chez l'enfant et l'adolescent, de ToM Remed à iReHab-EOS :

C'est devant ces limitations au niveau attentionnel et dans la dynamique de groupe, qui ont été retrouvées dans les deux groupes (ToMRemed et Mickael's Game) d'adolescents présentant une schizophrénie à début précoce, qu'ont été pensées les modifications du programme ToMRemed (en accord avec le Dr BAZIN). L'objectif d'iReHab-EOS a été d'adapter le support vidéo de ToMRemed pour qu'il permette :

- D'être plus proches des codes sociaux utilisés habituellement chez les enfants et les adolescents d'aujourd'hui, dans le but de favoriser la motivation et la généralisation des acquis.
- De favoriser la mobilisation attentionnelle des individus concernant les films, les demandes de visionnage du film, en choisissant des films potentiellement vus par les adolescents, des acteurs connus du grand public.
- Conserver les propriétés présentes initialement dans les films de ToMRemed : des indices contextuels riches, des intentions cachées plus ou moins ambiguës, une courbe de difficulté croissante au cours des séances, un contenu émotionnel varié.
- De favoriser la compréhension et l'apprentissage de la lecture intentionnelle au moins aussi bien que dans le cadre de ToMRemed.

En dehors du film, du contenu des questions et du contenu des hypothèses, le reste de la structure des séances n'a pas été modifiées. Il y a une question relative aux intentions d'un

personnage, cinq hypothèses sont présentées qui doivent être classées entre très peu probable, peu probable, probable et très probable, et il faut essayer de justifier son intuition initiale en s'appuyant sur des éléments du contexte. Également, aucune modification n'a été apportée concernant les expériences de vie rapportées qui avaient déjà été bien investies par les patients lors de l'exécution du programme de ToMRemed.

Les extraits de films choisis devaient présenter les caractéristiques suivantes :

- Ils devaient être français, le doublage supprimant une partie des indices contextuels (paraverbaux notamment) surtout que les films sont visionnés plusieurs fois.
- Ils devaient être riches en indices contextuels : la scène devait permettre une compréhension de la situation et des intentions des personnages indépendamment du reste du film. Des indices sont présents dans la scène, le dialogue des personnages (verbal, paraverbal et non verbal). Le nombre d'interlocuteurs pouvait varier (deux interlocuteurs, trois interlocuteurs, au sein d'un groupe), modulant entre autres la difficulté.
- Ils devaient être récents, pour correspondre au mieux aux codes sociaux des adolescents ; c'était des films qu'ils auraient pu ou ont été amenés à voir.
- La durée de l'extrait devait être équivalente à celle des extraits de ToMRemed (des séquences courtes de moins de 2 min 30). Ils ne devaient pas être désagréables à visionner.
- Le contenu émotionnel devait être varié également (les émotions de colère, peur, tristesse, joie, ... devaient être présents).

Onze films ont été sélectionnés, il était difficile d'intégrer l'un des films pour avoir une courbe de difficulté régulièrement croissante et l'extrait a donc été retiré. L'objectif était de conserver 10 séances comme dans ToMRemed. La séquence du programme (l'ordre des vidéos) a été décidée en dernier.

La courbe de difficulté était l'un des éléments les plus difficiles à prévoir. Certaines hypothèses qui paraissaient évidentes ont beaucoup mis en difficulté le groupe, tandis que d'autres qui paraissaient difficiles ont été comprises rapidement et instinctivement par le groupe.

3. Retour sur expérience :

Six patients ont été inclus dans iReHab-EoS. Les critères d'inclusion étaient les suivants : de 12 à 18 ans, diagnostic de schizophrénie à début précoce posé par le pédopsychiatre, suivi dans le département de Seine Maritime ou de l'Eure, stabilisés sans modification de traitement neuroleptique depuis moins de 3 mois, à posologie minimale efficace, doivent présenter des troubles de la cognition sociale, savoir lire, réalisation d'un WISC dans les 6 derniers mois, scolarisation en milieu ordinaire ou spécifique, accord du représentant légal et des parents, avec examens complémentaires précédents suivants (IRM cérébrale, EEG, bilan neuro-métabolique).

Les critères d'exclusion étaient les suivants : hospitalisation au cours des 3 derniers mois, introduction d'antidépresseur ou de thymorégulation avant 3 mois, introduction de benzodiazépine avant 1 mois, TDAH associé, traitement par psychostimulant, traitement par benzodiazépine sauf syndrome catatonique, comorbidité neurologique, génétique, neuro-métabolique ou auto-immune, traitement par électroconvulsivothérapie.

Des évaluations, étalées sur plusieurs séances, étaient pratiquées à l'inclusion dans le programme :

- Une évaluation globale des symptômes psychiatriques, des éléments thymiques et du retentissement, avec SANS, SAPS, BRIEF, CGI, GAF, MADRS, CDI.
- Une évaluation cognitive avec passation d'un Stroop, TMT, fluence verbale (fonctions exécutives) et Hinting Task, LIS (cognition sociale).

Ces évaluations ont été répétées avant et après l'inclusion à ToMRemed et à iReHab-EoS. Malheureusement et malgré nos efforts, il n'a pas été possible d'accéder aux résultats pour les faire figurer et les discuter ici. Cependant, l'effet seuil qu'on retrouve lors de l'utilisation d'outil d'évaluation de la cognition sociale n'ont pas été retrouvés ici avec la Hinting Task ou la LIS.

La remédiation a duré 10 semaines. Le taux de participation aux séances était excellent. Le choix de films plus récents ont permis aux adolescents de davantage s'identifier aux personnages et de mieux s'investir dans les exercices.

Deux des patients connaissaient déjà la procédure car ils avaient participé à ToMRemed. Ils ont pu guider les autres dans une certaine mesure, ce qui représentait un puissant moteur de travail.

Les recadrages étaient beaucoup moins fréquents et pénibles que dans le cadre de ToMRemed, où la moitié du temps consistait en un rappel des consignes et à canaliser leur comportement.

Les questions étaient globalement de difficulté croissante, la courbe de difficulté présentait des pics de difficulté pour les patients, ce qui n'était pas attendu et certaines questions doivent être repositionnées ou réécrites pour de prochains groupes.

Les expériences de vie rapportées étaient personnelles et pertinentes. L'outil a été efficacement transposé aux difficultés quotidiennes des patients. C'est un indice pertinent pour juger de la généralisation des acquis en séance. Les plus jeunes présentaient des situations en lien avec l'entourage familial, les adolescents étaient davantage tournés vers leurs pairs.

Par exemple, l'un des patients (le cas 1) rapporte que sa grand-mère avait dit « merde » en voyant passer Jean Marie Le Pen à la télévision alors qu'elle repasse son linge. Peu d'indices contextuels sont donnés au début, l'objectif est de maximiser la génération du nombre d'hypothèses pour expliquer ce comportement. Des explications causales internes et externes ont été présentées : « elle n'aime pas Le Pen », « Elle n'a pas compris ce qui a été dit à la télévision ou a mal entendu », « elle s'est brûlée en repassant le linge » ...

Puis, les adolescents posent des questions au rapporteur afin de préciser les éléments du contexte, pour infirmer ou confirmer leurs hypothèses initiales. Puis on revient aux hypothèses pour éliminer celles qui sont les moins probables, et on répète le processus jusqu'à ce qu'il ne reste que quelques hypothèses (idéalement une) qui serait l'hypothèse la plus probable. On peut alors demander au rapporteur ce qu'il compte faire avec ces éléments nouveaux issus de l'analyse de la situation, comment cela influencerait sur son comportement, comment aurait-il pu réagir autrement.

Un autre exemple rapporté, celui d'une rupture amoureuse. Il rapporte qu'elle l'a trompé avec un autre ami en l'embrassant devant lui. Plusieurs hypothèses sont alors évoquées par le groupe : « elle sort avec tout le monde », « elle voudrait le rendre jaloux », « elle voulait se venger », « elle avait une maladie et prenait des médicaments ». Des questions sont posées au rapporteur pour discriminer les différentes hypothèses.

Bien qu'aucun indice objectif ne soit actuellement disponible, les thérapeutes et co-thérapeutes rapportent une amélioration des capacités à générer des hypothèses chez les patients et à les critiquer de façon efficace, en se basant davantage sur les indices contextuels. Ceci peut être affirmé au regard de la pertinence croissante des situations de vie rapportées et de leur analyse. L'outil a été intégré par les patients, et était utilisable dans le cadre des séances de remédiation cognitive.

D'autres groupes ont été prévus avec de nouvelles questions et de nouveaux extraits de films. Des séances complémentaires se sont déroulées avec un groupe légèrement différent. L'étude exploratoire de ce type de programme chez l'adolescent est toujours en cours.

F. Conclusion

La remédiation cognitive, déjà largement utilisée chez l'adulte, présente des résultats intéressants dans le cadre du trouble du spectre de la schizophrénie. La schizophrénie à début précoce et très précoces sont des formes particulières de la maladie.

La présence d'un déficit en cognition sociale, notamment concernant la reconnaissance des émotions et en théorie de l'esprit, pourrait bénéficier d'outils de remédiation cognitive qui sont utilisables à partir du moment où il y a un déficit. Or, il manque actuellement des outils pour mesurer en routine ce déficit dans cette population. Ce déficit se développe probablement au cours de la phase prodromale et insidieuse comme chez l'adulte, fréquente dans la schizophrénie à début précoce.

Aussi, le développement d'outils de remédiation cognitive dans ces populations devrait permettre d'améliorer le pronostic à plus long terme, surtout s'ils sont couplés à des mesures de réinsertion scolaire ou professionnelle. Ils pourraient également être utilisés dans le cadre des populations à haut risque de transition psychotique, indépendamment de la présence de symptômes positifs de la maladie.

En conclusion, nous espérons avoir donné l'envie de développer ce type d'approche qui nous semble intéressante et complémentaire aux approches traditionnelles en pédopsychiatrie.

G. Bibliographie

- 1 -** Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL. « Childhood onset schizophrenia and early onset schizophrenia spectrum disorders. » *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2013 Oct;22(4):539-55
- 2 -** Schneider C, Corrigall R, Hayes D, Kyriakopoulos M, Frangou S. « Systematic review of the efficacy and tolerability of clozapine in the treatment of youth with early onset schizophrenia. » *Eur Psychiatry.* 2014 Jan;29(1):1-10.
- 3 -** Frangou S. « Cognitive function in early onset schizophrenia: a selective review. » *Front Hum Neurosci.* 2010 Jan 29;3:79.
- 4 -** Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur RC, Kring AM, Park S, Silverstein SM, Heinssen R. « Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. » *Schizophr Bull.* 2008 Nov;34(6):1211-20.
- 5 -** Premack, D., & Woodruff, G. « Does the chimpanzee have a theory of mind ? » *Behavioral and Brain Sciences.* 1978, 1(4), 515-526.
- 6 -** Leder H, Gerger G, Brieber D, Schwarz N. « What makes an art expert? Emotion and evaluation in art appreciation. » *Cogn Emot.* 2014;28(6):1137-47.
- 7 -** Qiu R, Wang H, Fu S. « N170 Reveals the Categorical Perception Effect of Emotional Valence. » *Front Psychol.* 2017 Nov 24;8:2056.
- 8 -** Pessoa L, McMenamin B. « Dynamic Networks in the Emotional Brain. » *Neuroscientist.* 2016 Oct 25.
- 9 -** Finke JB, Larra MF, Merz MU, Schächinger H. « Startling similarity: Effects of facial self-resemblance and familiarity on the processing of emotional faces. » *PLoS One.* 2017 Dec 7;12(12).
- 10 -** Lartseva A, Dijkstra T, Buitelaar JK. « Emotional language processing in autism spectrum disorders: a systematic review. » *Front Hum Neurosci.* 2015 Jan 6;8:991.
- 11 -** Ihme K, Sacher J, Lichev V, Rosenberg N, Kugel H, Rufer M, Grabe HJ, Pampel A, Lepsien J, Kersting A, Villringer A, Suslow T. « Alexithymia and the labeling of facial emotions: response slowing and increased motor and somatosensory processing. » *BMC Neurosci.* 2014 Mar 14;15:40.

- 12 -** Barkl SJ, Lah S, Harris AW, Williams LM. « Facial emotion identification in early-onset and first-episode psychosis: a systematic review with meta-analysis. » *Schizophr Res.* 2014 Oct;159(1):62-9.
- 13 -** Johnson Laird PN, Legrenzi P, Legrenzi MS. « Reasoning and a sense of reality. » *British Journal of Psychology*, 1972 Aug;63(3):395-400.
- 14 -** Karpouzian TM, Alden EC, Reilly JL, Smith MJ. « High functioning individuals with schizophrenia have preserved social perception but not mentalizing abilities. » *Schizophr Res.* 2016 Mar;171(1-3):137-9.
- 15 -** Larson JR. « Evidence for a self-serving bias in the attribution of causality. » *Journal of Personality*, vol. 45, no 3, 1977, p. 430–441.
- 16 -** Edward E Jones et Victor A Harris. « The attribution of attitudes. » *Journal of Experimental Social Psychology*, vol. 3, no 1, 1er janvier 1967, p. 1–24.
- 17 -** Mehl S, Landsberg MW, Schmidt AC, Cabanis M, Bechdorf A, Herrlich J, Loos-Jankowiak S, Kircher T, Kiszkenow S, Klingberg S, Kommescher M, Moritz S, Müller BW, Sartory G, Wiedemann G, Wittorf A, Wölwer W, Wagner M. « Why do bad things happen to me? Attributional style, depressed mood, and persecutory delusions in patients with schizophrenia. » *Schizophr Bull.* 2014 Nov;40(6):1338-46.
- 18 -** Neng JM, Weck F. « Attribution of somatic symptoms in hypochondriasis. » *Clin Psychol Psychother.* 2015 Mar-Apr;22(2):116-24.
- 19 -** Achim AM, Sutliff S, Samson C, Montreuil TC, Lecomte T. « Attribution bias and social anxiety in schizophrenia. » *Schizophr Res Cogn.* 2016 Feb 23;4:1-3.
- 20 -** Wang Y, Dix T. « Mothers' depressive symptoms and children's externalizing behavior: Children's negative emotionality in the development of hostile attributions. » *J Fam Psychol.* 2017 Mar;31(2):214-223.
- 21 -** Chambon V, Pacherie E, Barbalat G, et al. « Mentalizing under influence : Abnormal dependence on prior expectations in patients with schizophrenia. » *Brain*, 2011. 131(Pt 12), 3728-3741.
- 22 -** Baron-Cohen S, Leslie Am, Frith U. Does the autistic child have a « theory of mind ? » *Cognition*, 1985 ; 21:37-46.
- 23 -** Merceron K, Prouteau A. « Évaluation de la cognition sociale en langue française chez l'adulte : outils disponibles et recommandations de bonne pratique clinique. » *L'évolution psychiatrique*, 2013 jan, ; 78(1) : p.53-70.

- 24 -** Goldman A. « Empathy, mind and morals. » In M Davis, & T Stone (Eds.), 1995. Mental simulation. Oxford : Blackwell Publishers.
- 25 -** Gopnik A. « Theories and modules : creation myths, developmental realities, and Neurath's boat. » In P Carruthers, & PK Smith (Eds.), 1996. Theories of theories of mind. Cambridge : Cambridge University Press.
- 26 -** Bora E, Bartholomeusz C, Pantelis C. « Meta-analysis of Theory of Mind (ToM) impairment in bipolar disorder. » *Psychol Med.* 2016 Jan;46(2):253-64.
- 27 -** Roux P, Brunet-Gouet E, Passerieux C. « Troubles schizophréniques et théorie de l'esprit. » *EMC - Psychiatrie* 2015 ; 12(4):1-9.
- 28 -** White SJ, Coniston D, Rogers R, Frith U. « Developing the Frith-Happé animations: a quick and objective test of Theory of Mind for adults with autism. » *Autism Res.* 2011 Apr;4(2):149-54. doi: 10.1002/aur.174. Epub 2011 Jan 5.
- 29 -** Lindgren M, Torniainen-Holm M, Heiskanen I, Voutilainen G, Pulkkinen U, Mehtälä T, Jokela M, Kiesepä T, Suvisaari J, Therman S. « Theory of mind in a first-episode psychosis population using the Hinting Task. » *Psychiatry Res.* 2018 May;263:185-192.
- 30 -** Savla GN, Vella L, Armstrong CC, Penn DL, Twamley EW. « Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. » *Schizophr Bull.* 2013 Sep;39(5):979-92.
- 31 -** Pinkham AE. « Social cognition in schizophrenia. » *J Clin Psychiatry.* 2014;75 Suppl 2:14-9.
- 32 -** Pinkham AE, Penn DL, Perkins DO, Lieberman J. « Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. » *Am J Psychiatry.* 2003 May;160(5):815-24.
- 33 -** Nicolas F, Pachoud B. « Remédiation cognitive et vie quotidienne. Dans « Remédiation cognitive » de N Franck, 2e édition, 2017. Elsevier Masson, p 82-9.
- 34 -** Almerie MQ, Okba A Marhi M, Jawoosh M, Alsabbagh M, Matar HE, Maayan N, Bergman H. « Social skills programmes for schizophrenia. » *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun 9;(6).

- 35 -** Zanello A, Weber Rouget B, Gex-Fabry M, Maercker A, Guimon J. « Validation du Questionnaire de Fonctionnement Social (QFS), un autoquestionnaire mesurant la fréquence et la satisfaction des comportements sociaux d'une population adulte psychiatrique. » *L'encéphale*, 2006 ; 32 : 45-59, cahier 1.
- 36 -** Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, Aluwahlia S. « A children's global assessment scale (CGAS). » *Arch Gen Psychiatry*. 1983 Nov;40(11):1228-31.
- 37 -** Quee PJ, Meijer JH, Islam MA, Aleman A, Alizadeh BZ, Meijer CJ, van den Heuvel ER; GROUP Investigators. « Premorbid adjustment profiles in psychosis and the role of familial factors. » *J Abnorm Psychol*. 2014 Aug;123(3):578-587.
- 38 -** Sprong M, Schothorst P, Vos E et al. « Theory of mind in schizophrenia : meta-analyse. » *Br J Psychiatry* 2007 ;191 :5-13.
- 39 -** Mehta UM, Bhagyavathi HD, Thirthalli J, Kumar KJ, Gangadhar BN. « Neurocognitive predictors of social cognition in remitted schizophrenia. » *Psychiatry Res*. 2014 Oct 30;219(2):268-74.
- 40 -** Bora E, Binnur Akdede B, Alptekin K. « Neurocognitive impairment in deficit and non-deficit schizophrenia: a meta-analysis. » *Psychol Med*. 2017 Oct;47(14):2401-2413.
- 41 -** Fett AK, Viechtbauer W, Dominguez MD, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. « The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. » *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Jan; 35(3):573-88.
- 42 -** Lam BY, Raine A1, Lee TM. « The relationship between neurocognition and symptomatology in people with schizophrenia: social cognition as the mediator. » *BMC Psychiatry*. 2014 May 13;14:138.
- 43 -** Stiles J, Jernigan TL. « The basics of brain development. » *Neuropsychol Rev*. 2010 Dec;20(4):327-48.
- 44 -** Sisk CL, Zehr JL. « Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. » *Front Neuroendocrinol*. 2005 Oct-Dec;26(3-4):163-74. Epub 2005 Nov 23.
- 45 -** Fauth M, Tetzlaff C. « Opposing Effects of Neuronal Activity on Structural Plasticity. » *Front Neuroanat*. 2016 Jun 28;10:75.
- 46 -** Feldman D. E. « Synaptic mechanisms for plasticity in neocortex. » *Annu. Rev. Neurosci*, 2009. 32, 33–55.

- 47 -** Soto-Icaza P, Aboitiz F, Billeke P. « Development of social skills in children: neural and behavioral evidence for the elaboration of cognitive models. » *Front Neurosci.* 2015 Sep 29;9:333.
- 48 -** Wimmer H. « Beliefs about beliefs : representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. » *Cognition*, 1983 ; 13(1) ::103-28.
- 49 -** Brizio A, Gabbatore I, Tirassa M, Bosco FM. « "No more a child, not yet an adult" : studying social cognition in adolescence. » *Front Psychol.* 2015 Aug 21;6:1011.
- 50 -** Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. « The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. » *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.
- 51 -** Favrod J, Maire A. « Les faits concernant la schizophrénie. » Dans « Se rétablir de la schizophrénie » de Favrod J et Maire A, 2012, Elsevier Masson, p 1-5.
- 52 -** Bourgeois ML. « Chapitre IV, les explications de la schizophrénie, psychopathologie et étiopathogénie. » Dans « Les Schizophrénies » de Bourgeois ML, presses universitaires de France, 2017, p81-105.
- 53 -** DSM-5, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 5ème édition, (2013), American Psychiatric Association, Elsevier Masson. Traduction sous la direction de Crocq MA, Gueli JD
- 54 -** Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, Barale F, Caverzasi E, McGuire P. « Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. » *Arch Gen Psychiatry.* 2012 Mar;69(3):220-9.
- 55 -** Kanahara N, Yoshida T, Oda Y, Yamanaka H, Moriyama T, Hayashi H, Shibuya T, Nagaushi Y, Sawa T, Sekine Y, Shimizu E, Asano M, Iyo M. « Onset Pattern and Long-Term Prognosis in Schizophrenia: 10-Year Longitudinal Follow-Up Study. » *PLoS One.* 2013 Jun 26;8(6):e67273.
- 56 -** Bora E, Pantelis C. « Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar disorder: A meta-analysis. » *Schizophr Res.* 2016 Aug;175(1-3):72-78.
- 57 -** Mehta UM, Thirthalli J, Bhagyavathi HD, Keshav Kumar J, Subbakrishna DK, Gangadhar BN, Eack SM, Keshavan MS. « Similar and contrasting dimensions of social cognition in schizophrenia and healthy subjects. » *Schizophr Res.* 2014 Aug;157(1-3):70-7.

- 58 -** Ventura J, Wood RC, Helleman GS. « Symptom domains and neurocognitive functioning can help differentiate social cognitive processes in schizophrenia: a meta-analysis. » *Schizophr Bull.* 2013 Jan;39(1):102-11.
- 59 -** Andric S, Maric NP, Mihaljevic M, Mirjanic T, van Os J. « Familial covariation of facial emotion recognition and IQ in schizophrenia. » *Psychiatry Res.* 2016 Dec 30;246:52-57.
- 60 -** Lavoie MA, Plana I, Bédard Lacroix J, Godmaire-Duhaime F, Jackson PL, Achim AM. « Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: a meta-analysis. » *Psychiatry Res.* 2013 Sep 30;209(2):129-35.
- 61 -** Irani F, Platek SM, Panyavin IS et al. « Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. » *Schizophr Res* 2006 ;88 :151-60.
- 62 -** Kim HS, Shin NY, Jang JH et al. « Social cognition and neurocognition as predictors of conversion to psychosis in individuals at ultra-high risk. » *Schizophr Res* 2011 ;130 :170-5.
- 63 -** Smeets-Janssen MM, Meesters PD, Comijs HC, Eikelenboom P, Smit JH, de Haan L, Beekman AT, Stek ML. « Theory of Mind differences in older patients with early-onset and late-onset paranoid schizophrenia. » *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013 Nov;28(11):1141-6.
- 64 -** McCleery A, Lee J, Fiske AP, Ghermezi L, Hayata JN, Helleman G, Horan WP, Kee KS, Kern RS, Knowlton BJ, Subotnik KL, Ventura J, Sugar CA, Nuechterlein KH, Green MF. « Longitudinal stability of social cognition in schizophrenia: A 5-year follow-up of social perception and emotion processing. » *Schizophr Res.* 2016 Oct;176(2-3):467-472.
- 65 -** Schmidt SJ, Mueller DR, Roder V. « Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: empirical review and new results by structural equation modeling. » *Schizophr Bull.* 2011 Sep;37 Suppl 2:S41-54.
- 66 -** 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 Aug;94(1-3):221-30. Epub 2007 May 23.
- 67 -** Corigliano V, De Carolis A, Trovini G, Dehning J, Di Pietro S, Curto M, Donato N, De Pisa E, Girardi P, Comparelli A. « Neurocognition in schizophrenia: from prodrome to multi-episode illness. » *Psychiatry Res.* 2014 Dec 15;220(1-2):129-34.

68 - Gay, O., Plaze, M., Oppenheim, C., Gaillard, R., Olié, J.-P., Krebs, M.-O., & Cachia, A. « Cognitive control deficit in patients with first-episode schizophrenia is associated with complex deviations of early brain development. » *Journal of Psychiatry & Neuroscience* (2017) : JPN, 42(2), 87–94.

69 - Davis J, Eyre H, Jacka FN, Dodd S, Dean O, McEwen S, Debnath M, McGrath J, Maes M, Amminger P, McGorry PD, Pantelis C, Berk M. « A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. » *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 Jun;65:185-94.

70 - Watkins JM, Asarnow RF, Tanguay PE. « Symptom development in childhood onset schizophrenia. » *J Child Psychol Psychiatry* 1988;29:865-878.

71 - Corigliano V, De Carolis A, Trovini G, Dehning J, Di Pietro S, Curto M, Donato N, De Pisa E, Girardi P, Comparelli A. « Neurocognition in schizophrenia: from prodrome to multi-episode illness. » *Psychiatry Res.* 2014 Dec 15;220(1-2):129-34.

72 - Addington J, Liu L, Buchy L, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, Perkins DO, Seidman LJ, Tsuang MT, Walker EF, Woods SW, Bearden CE, Mathalon DH, McGlashan TH. « North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS 2): The Prodromal Symptoms. » *J Nerv Ment Dis.* 2015 May;203(5):328-35.

73 - Nicolson R, Rapoport JL. « Childhood-onset schizophrenia : what can it teach us ? » In : Rapoport JL, ed. *Childhood onset of « adult » psychopathology. Clinical and research advances.* Washington DC : American Psychiatric Press ; 2000, p. 167-92.

74 - Hollis C. « Adult outcomes of child- and adolescent-onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity. » *Am J Psychiatry.* 2000 Oct;157(10):1652-9.

75 - Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. « Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. » *Schizophr Bull.* 2009 May;35(3):509-27.

76 - Kim D-J, Kent JS, Bolbecker AR, et al. « Disrupted Modular Architecture of Cerebellum in Schizophrenia: A Graph Theoretic Analysis. » *Schizophrenia Bulletin.* 2014;40(6):1216-1226.

77 - Cannon M, Jones P, Huttunen MO, Tanskanen A, Huttunen T, Rabe-Hesketh S, Murray RM. « School performance in Finnish children and later development of schizophrenia. A population-based longitudinal study. » *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:457-463

78 - Bailly D. « Adolescence et schizophrénie » *L'Encéphale* (2009) Supplément 1, S10–S19

79 - Jardri R, Bartels-Velthuis AA, Debbané M, Jenner JA, Kelleher I, Dauvilliers Y, Plazzi G, Demeulemeester M, David CN, Rapoport J, Dobbelaere D, Escher S, Fernyhough C. « From phenomenology to neurophysiological understanding of hallucinations in children and adolescents. » *Schizophr Bull.* 2014 Jul;40 Suppl 4:S221-32.

80 - Bursztejn, C. (2003). « La schizophrénie au cours de l'enfance. » *La psychiatrie de l'enfant*, vol. 46,(2), 359-380.

81 - Rabinowitz J, Levine S Z, Häfner H. « A population based elaboration of the role of age of onset on the course of schizophrenia. » *Schizophr Res* 2006;88:96-101.

82 - Da Fonseca D. « La schizophrénie de l'enfance. » *L'Encéphale* (2009) Supplément 1, S6–S9.

83 - Petruzzelli MG, Margari L, Craig F, Campa MG, Martinelli D, Pastore A, Simone M, Margari F. « Markers of neurodevelopmental impairments in early-onset psychosis. » *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015 Jul 20;11:1793-8.

84 - Arango C, Moreno C, Martínez S, Parellada M, Desco M, Moreno D, Fraguas D, Gogtay N, James A, Rapoport J. « Longitudinal brain changes in early-onset psychosis. » *Schizophr Bull.* 2008 Mar;34(2):341-53.

85 - Vourdas A, Pipe R, Corrigan R, Frangou S. « Increased developmental deviance and premorbid dysfunction in early onset schizophrenia. » *Schizophr Res* 2003;62:13-22.

86 - Rajji TK, Ismail Z, Mulsant BH. « Age at onset and cognition in schizophrenia : meta-analysis. » *The British Journal of Psychiatry.* 2009 Feb : 29 ;9(1) :11-20.

87 - De Arruda GF, Fontoura Costa Ld, Schubert D, Rodrigues FA. « Structure and dynamics of functional networks in child-onset schizophrenia. » *Clin Neurophysiol.* 2014 Aug;125(8):1589-95.

88 - Jacobsen LK, Hong WL, Hommer DW, Castellanos FX, Frazier JA, Giedd JN, Gordon CT, Karp JI, McKenna K, Rapoport JL. « Smooth pursuit eye movements in childhood-onset schizophrenia : comparison with ADHD and normal controls. » *Biological Psychiatry,* 1996 : 40, 1140-54.

88 - Gothelf D, Schneider M, Green T, Debbané M, Frisch A, Glaser B, Zilkha H, Schaer M, Weizman A, Eliez S.J. « Risk factors and the evolution of psychosis in 22q11.2 deletion syndrome: a longitudinal 2-site study. » *Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013 Nov;52(11):1192-1203.

- 89** - Barkl SJ, Lah S, Harris AW, Williams LM. « Facial emotion identification in early-onset and first-episode psychosis: a systematic review with meta-analysis. » *Schizophr Res.* 2014 Oct;159(1):62-9.
- 90** - Giannitelli M, Xavier J, François A, Bodeau N, Laurent C, Cohen D, Chaby L. « Facial, vocal and cross-modal emotion processing in early-onset schizophrenia spectrum disorders. » *Schizophr Res.* 2015 Oct;168(1-2):252-9.
- 91** - Seiferth NY, Pauly K, Kellermann T, Shah NJ, Ott G, Herpertz-Dahlmann B, Kircher T, Schneider, F., Habel, U. « Neuronal correlates of facial emotion discrimination in early onset schizophrenia. » *Neuropsychopharmacology* 2009 : 34, 477–487.
- 92** - Smeets-Janssen MM, Meesters PD, Comijs HC, Eikelenboom P, Smit JH, de Haan L, Beekman AT, Stek ML. « Theory of Mind differences in older patients with early-onset and late-onset paranoid schizophrenia. » *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013 Nov;28(11):1141-6.
- 93** - Castelli F, Frith C, Happé F, Frith U. « Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. » *Brain.* 2002 Aug;125(Pt 8):1839-49.
- 94** - Pilowsky T, Yirmiya N, Arbelle S, Mozes T. « Theory of mind abilities of children with schizophrenia, children with autism, and normally developing children » *Schizophr Res.* 2000 Apr 7;42(2):145-55
- 95** - Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. « Does the autistic child have a "theory of mind" ? » *Cognition.* 1985 Oct;21(1):37-46.
- 96** - Walker DM, Standen PJ. « Level and pattern of neuropsychological functioning in early-onset psychoses. » *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2011 Dec;20(11-12):551-60.
- 97** - Carbon M, Correll CU. « Thinking and acting beyond the positive: the role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia. » *CNS Spectr.* 2014 Dec;19 Suppl 1:38-52; quiz 35-7, 53.
- 98** - Medalia A, Choi J. « Cognitive remediation in schizophrenia. » *Neuropsychol Rev.* 2009 Sep;19(3):353-64.
- 99** - Twamley EW, Burton CZ, Vella L. « Compensatory cognitive training for psychosis: who benefits? Who stays in treatment ? » *Schizophr Bull.* 2011 Sep;37 Suppl 2:S55-62.

100 - Kalin M, Kaplan S, Gould F, Pinkham AE, Penn DL, Harvey PD. « Social cognition, social competence, negative symptoms and social outcomes: Inter-relationships in people with schizophrenia. » *J Psychiatr Res.* 2015 Sep;68:254-60.

101 - Harvey PD, Koren D, Reichenberg A, Bowie CR. « Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? » *Schizophr Bull.* 2006 Apr;32(2):250-8. Epub 2005 Oct 12.

102 - Prouteau A, Yvon F. « Facteurs subjectifs et remédiation cognitive dans la schizophrénie. » Dans « Remédiation cognitive » de N Franck 2e édition 2017, Elsevier Masson p 59-81.

103 - 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 Feb;8(1):32-8.

104 - Franck N. « Cognitive remediation and work outcome in schizophrenia. » *Encephale.* 2014 Jun;40 Suppl 2:S75-80.

105 - McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, McHugo GJ, Mueser KT. « A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. » *Am J Psychiatry.* 2007 Dec;164(12):1791-802.

106 - 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 May;168(5):472-85. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10060855. Epub 2011 Mar 15

107 - Medalia A, Saperstein AM. « Does cognitive remediation for schizophrenia improve functional outcomes ? » *Curr Opin Psychiatry.* 2013 Mar;26(2):151-7.

108 - Roder V, Mueller DR, Schmidt SJ. « Effectiveness of Integrated Psychological Therapy (IPT) for schizophrenia patients: a research update. » *Schizophr Bull* 2011; 37 (Suppl 2):S71–S79.

109 - Roberts DL, Combs DR, Willoughby M, Mintz J, Gibson C, Rupp B, Penn DL. « A randomized, controlled trial of Social Cognition and Interaction Training (SCIT) for outpatients with schizophrenia spectrum disorders. » *Br J Clin Psychol.* 2014 Sep;53(3):281-98.

110 - Corbera S, Wexler BE, Poltorak A, Thime WR, Kurtz MM. « Cognitive remediation for adults with schizophrenia: Does age matter ? » *Psychiatry Res.* 2017 Jan;247:21-27. doi: 10.1016/j.psychres.2016.10.084. Epub 2016 Nov 11.

111 - 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 Aug;94(1-3):221-30. Epub 2007 May 23.

112 - Puig O, Penadés R, Baeza I, De la Serna E, Sánchez-Gistau V, Bernardo M, Castro-Fornieles J. « Cognitive remediation therapy in adolescents with early-onset schizophrenia: a randomized controlled trial. » *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014 Aug;53(8):859-68.

113 - 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 Oct;168(1-2):213-22.

114 - Dickson H, Cullen AE, Reichenberg A, Hodgins S, Campbell DD, Morris RG, Laurens KR. « Cognitive impairment among children at-risk for schizophrenia. » *J Psychiatr Res.* 2014 Mar;50:92-9.

115 - Barbato M, Liu L, Penn DL, Keefe RS, Perkins DO, Woods SW, Addington J. « Social cognition as a mediator between neurocognition and functional outcome in individuals at clinical high risk for psychosis. » *Schizophr Res.* 2013 Nov;150(2-3):542-6.

116 - Glenthøj LB^{1,2}, Hjorthøj C¹, Kristensen TD¹, Davidson CA³, Nordentoft M^{1,2}. « The effect of cognitive remediation in individuals at ultra-high risk for psychosis: a systematic review. » *NPJ Schizophr.* 2017 May 8;3:20.

117 - Bechdolf A, Wagner M, Ruhrmann S, Harrigan S, Putzfeld V, Pukrop R, Brockhaus-Dumke A, Berning J, Janssen B, Decker P, Bottlender R, Maurer K, Möller HJ, Gaebel W, Häfner H, Maier W, Klosterkötter J. « Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states. » *Br J Psychiatry.* 2012 Jan;200(1):22-9.

118 - Kelly AM, Garavan H. « Human functional neuroimaging of brain changes associated with practice. » *Cereb Cortex.* 2005 Aug;15(8):1089-102. Epub 2004 Dec 22

119 - Thorsen AL, Johansson K1, Løberg EM. « Neurobiology of cognitive remediation therapy for schizophrenia: a systematic review. » *Front Psychiatry.* 2014 Aug 15;5:103.

120 - Royer A, Schneider F. « Remédiation et imagerie fonctionnelle. » Dans « Remédiation cognitive » de N Franck, 2e édition 2017, Elsevier Masson p 59-81.

121 - Shipstead Z, Redick TS, Engle RW. « Is working memory training effective ? » *Psychol Bull.* 2012 Jul;138(4):628-54.

122 - Kurtz MM, Richardson CL. « Social cognitive training for schizophrenia: a meta-analytic investigation of controlled research. » *Schizophr Bull.* 2012 Sep;38(5):1092-104.

123 - Rapport MD, Orban SA, Kofler MJ, Friedman LM. « Do programs designed to train working memory, other executive functions, and attention benefit children with ADHD ? A meta-analytic review of cognitive, academic, and behavioral outcomes. » *Clin Psychol Rev.* 2013 Dec;33(8):1237-52.

124 - Mariano MA, Tang K, Kurtz M, Kates WR. « Cognitive remediation for adolescents with 22q11 deletion syndrome (22q11DS): a preliminary study examining effectiveness, feasibility, and fidelity of a hybrid strategy, remote and computer-based intervention. » *Schizophr Res.* 2015 Aug;166(1-3):283-9.

125 - Dickstein DP, Cushman GK, Kim KL, Weissman AB, Wegbreit E. « Cognitive remediation: potential novel brain-based treatment for bipolar disorder in children and adolescents. » *CNS Spectr.* 2015 Aug;20(4):382-90.

126 - Asch M, Esteves J, De Hautecloque D, Bargiacchi A, Le Heuzey MF, Mouren MC, Doyen C. « Évaluation d'un programme de remédiation cognitive au sein d'un groupe d'enfants et d'adolescents anorexiques français : étude exploratoire. » *Encephale.* 2014 Jun;40(3):240-6.

127 - Lask B, Roberts A. « Family cognitive remediation therapy for anorexia nervosa. » *Clin Child Psychol Psychiatry.* 2015 Apr;20(2):207-17.

128 - Doyen C, Contejean Y, Risler V, Asch M, Amado I, Launay C, Redon Pde B, Burnouf I, Kaye K. « Thérapie par remédiation cognitive chez les enfants: données de la littérature et application clinique dans un service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. » *Arch Pediatr.* 2015 Apr;22(4):418-26.

129 - Bikic A, Leckman JF, Christensen TØ, Bilenberg N, Dalsgaard S. « Attention and executive functions computer training for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): results from a randomized, controlled trial. » *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2018 Apr 11.

130 - Dahlgren CL, Stedal K. « Cognitive Remediation Therapy for Adolescents with Anorexia Nervosa-Treatment Satisfaction and the Perception of Change. » *Behav Sci (Basel).* 2017 Apr 18;7(2). pii: E23.

131 - Herbrich L, van Noort B, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Winter S, Kappel V. « Follow-up Assessment of Cognitive Remediation Therapy in Adolescent Anorexia Nervosa: A Pilot Study. » *Eur Eat Disord Rev.* 2017 Mar;25(2):104-113.

132 - Bora E, Köse S. « Meta-analysis of theory of mind in anorexia nervosa and bulimia nervosa: A specific Impairment of cognitive perspective taking in anorexia nervosa ? » *Int J Eat Disord.* 2016 Aug;49(8):739-40.

133 - Laghi F, Cotugno A, Cecere F, Sirolli A, Palazzoni D, Bosco FM. « An exploratory assessment of theory of mind and psychological impairment in patients with bulimia nervosa. » *Br J Psychol* 2014;105:509–523

134 - Sperber D, Wilson D. « *Precis of Relevance : Communication and Cognition.* » *Behavioral and brain science*, 1987. 10, 697-754.

135 - Bazin N, Passerieux C, Hardy-Baylé MC. « ToMRemed : une technique de remédiation cognitive centrée sur la théorie de l'esprit pour les patients schizophrènes. » *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive.* 2010, 20, 16-21.

136 - Gaudelus B, Franck N. « Troubles du traitement des informations faciales : le programme GAÏA. » Dans « *La remédiation cognitive* », 1^{ère} édition de N Franck 2012, Issy-les-Moulineaux ; Elsevier Masson.

137 - Khazaal M, Favrod J, Libbrecht J et al. « A card game for the treatment of delusional ideas : a naturalistic pilot trial. » *BMC Psychiatry* 2006, 6, 48.

TITRE : "Intérêt des techniques de remédiation de la cognition sociale dans le cadre de la schizophrénie à début précoce, exemple de l'adaptation d'un programme existant"

RESUME :

La cognition sociale est un outil récent utilisé en neuropsychologie pour dépister les processus cognitifs déficitaires impliqués dans les difficultés dans la relation avec autrui. Ces déficits peuvent faire l'objet de remédiation cognitive, ce qui permet d'améliorer le fonctionnement social des patients. Des indices permettent d'envisager l'efficacité de ces outils chez l'adulte.

Dans ce travail, après avoir défini les différents domaines de la cognition sociale (domaine du traitement des émotions, perception et connaissance sociale, biais d'attribution et théorie de l'esprit), nous nous sommes intéressés à leur application dans le domaine de la schizophrénie à début précoce après en avoir justifié la pertinence. Il s'agit d'un triple défi : les déficits de la cognition sociale ont été peu explorés dans cette population, la remédiation de la cognition sociale n'a pas été utilisée chez l'enfant et l'adolescent, ni dans la schizophrénie à début précoce.

Dans le cadre d'un programme de la recherche en cours (CHU de Rouen), les outils de remédiation cognitive ont été appliqués chez l'adolescent (deux programmes : ToMRemed et Mickael's game, deux programmes de remédiation cognitive différents). Ce support n'étant pas tout à fait adapté à une utilisation chez l'adolescent, une adaptation de ToMRemed a été développée : iReHab-EOS. Quelques résultats de ce programme sont présentés et semblent prometteurs.

MOTS CLEFS : *Cognition sociale, schizophrénie à début précoce, troubles du spectre de la schizophrénie, remédiation cognitive, théorie de l'esprit.*