

- Thèse présentée pour obtenir le grade de
- Docteur de l'Université Louis Pasteur
-
-
-
-
-
-
- Discipline : Sciences médicales
- par Franck Burglen ■

Etudes du mécanisme de binding en mémoire de travail et de la boucle phonologique chez le patient schizophrène

Soutenue publiquement le lundi 7 mars 2005 ■

Membres du jury ■

Directeur de Thèse : Dr. Pierre Salamé, CR1, Strasbourg
Rapporteur Interne : Pr. Guy Sandner, PU, Strasbourg
Rapporteur Externe : Dr. Mireille Bastien, MC, HDR, Aix en Provence
Rapporteur Externe : Pr. Philippe Robert, PU/PH, Nice
Examineur : Pr. Jean-Marie Danion, PU/PH, Strasbourg

A Monsieur le Professeur Jean-Marie Danion qui, le premier, a suscité en moi un intérêt pour la recherche clinique il y a plusieurs années et qui, depuis, a toujours trouvé pour moi le temps et les mots. De décembre 1998 où vous avez accepté l'idée de m'accueillir dans votre laboratoire à ce jour où tout s'achève, vous avez été un soutien fidèle, surtout quand le doute me gagnait. Sans vous, cette thèse ne serait pas, sans vous, rien de tout cela ne serait arrivé.

A Monsieur Pierre Salamé j'exprime ma satisfaction d'être arrivé au bout de ce travail. Ses connaissances théoriques, en particulier celles qui concernent le modèle de mémoire de travail de Baddeley m'ont permis d'acquérir de solides bases fondamentales, pré requis indispensable à une pratique rigoureuse de la recherche. Sa direction marquera à jamais mon histoire scientifique.

A Madame Mireille Bastien et Monsieur le Professeur Philippe Robert qui ont accepté de mettre leurs compétences et leurs expériences cliniques au service de ce travail, pour le rendre meilleur. Sachez, Madame, Monsieur, que le regard que vous allez porter sur ce travail m'est précieux et que je serai honoré des commentaires et conseils que vous pourrez formuler en tant que rapporteurs externes.

A Monsieur le Professeur Guy Sandner qui a accepté d'être le rapporteur interne de ce travail. Votre enthousiasme pour les recherches de notre équipe m'a toujours impressionné et je suis fier aujourd'hui de pouvoir bénéficier de cet enthousiasme et de votre éclectisme.

Aux membres permanents de l'unité 405 qui m'ont rapidement et chaleureusement accueilli. Tous se sont efforcés, dans leur registre et avec leurs moyens, de m'aviser des pièges, à commencer par les plus sournois, qui guettent un jeune étudiant.

A Monsieur Crépin et à Monsieur Hildt, à Madame le Docteur Kapfer, Madame Sabattier et Monsieur Tugend, et à travers eux à l'ensemble du personnel du Centre d'Aide par le Travail de Strasbourg-Meinau, j'adresse mes plus sincères remerciements pour l'aide qu'ils m'ont apportée au cours de ces 4 années, ne sacrifiant jamais la curiosité et l'amabilité à l'efficacité.

J'ai la plus grande admiration et un profond respect pour chacun des patients qui ont participés aux études réalisées dans le cadre de cette thèse. Chacun a affronté la peur et les difficultés et a placé en nous ses espoirs de mieux-être. Je leur dois une inoubliable leçon d'humanité.

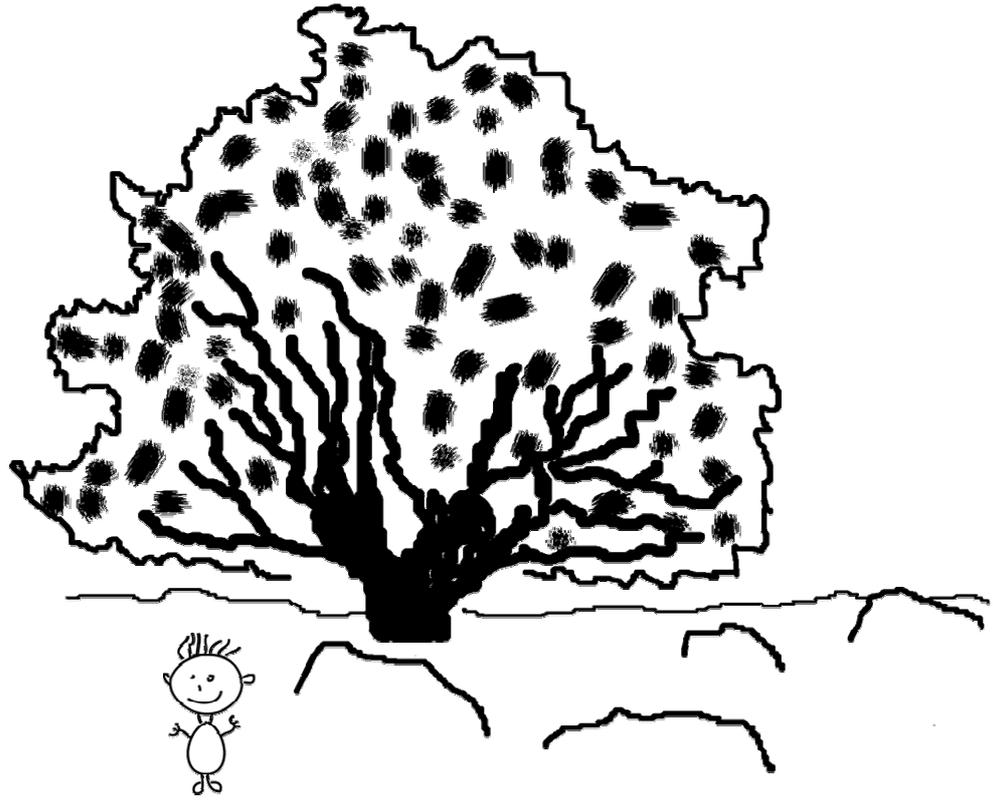
J'associe à ces remerciements l'ensemble des volontaires sains qui ont voulu contribuer à faire progresser nos connaissances en matière de psychopathologie cognitive. J'espère qu'ils ont pu prendre conscience de la générosité de leur participation.

A la famille bordelaise avec laquelle tant de choses ont repris vie.

A Marilynne, Caroline, Christine, Yoann, Céline et à tout ceux qui un jour ont partagé
mes espoirs d'apprenti chercheur.

A mes parents et mon frère, à ma belle famille.

Pour toi, Anne, maite zaitut.



1. Introduction

Au milieu du 20^{ième} siècle une approche psychopathologique de la schizophrénie s'est développée. Elle consistait à rechercher les déficits cognitifs associés à cette psychose décrite, sur le plan clinique, depuis la fin du 19^{ième} siècle. Cette approche a été fructueuse puisque que la schizophrénie est aujourd'hui considérée comme une pathologie de la cognition : les déficits cognitifs ne sont plus simplement associés à la maladie mais pourraient jouer un rôle dans son développement et être à l'origine d'une partie des ses signes caractéristiques. Parmi les déficits susceptibles de jouer un rôle clef dans l'étiologie de la schizophrénie, ceux qui affectent les différents systèmes de mémoire, et en particulier la mémoire de travail, sont les plus souvent cités.

Selon le modèle de Baddeley (1986), la mémoire de travail comprend un ensemble de systèmes interactifs de stockage temporaire et de traitement de l'information 'en ligne' limités en capacité, incluant un centre de commande assisté de deux sous-systèmes spécialisés, l'un verbal (la boucle phonologique), l'autre visuo-spatial (le registre visuo-spatial). Ce modèle simple rend compte de nombre d'activités cognitives quotidiennes dont le raisonnement, le comptage ou la rétention dans l'ordre. Une première évaluation du fonctionnement de la mémoire de travail chez les patients schizophrènes selon le modèle de Baddeley avait été entreprise par Salamé et coll. (1998).

L'objectif principal de ce travail était de poursuivre l'évaluation précise du fonctionnement de la mémoire de travail chez les patients schizophrènes. Cette évaluation s'est focalisée sur le processus particulier de "binding" qui consiste à lier entres elles plusieurs informations unitaires. Dans un premier temps, l'implication du

processus de binding dans une tâche de mémoire de travail qui nécessitait la liaison entre des objets et leurs localisations a été évaluée. Puis le fonctionnement de ce processus dans la schizophrénie a été examiné. Dans un deuxième temps, la contribution de chacune des composantes du modèle de Baddeley au processus de binding a été mesurée à l'aide de la technique de suppression sélective. Dans un troisième temps, cette même technique a été couplée à deux tâches verbales afin de compléter l'évaluation de la mémoire de travail dans la schizophrénie en mesurant le fonctionnement de la boucle phonologique.

2. La mémoire de travail

2.1. Généralités

Le terme de mémoire de travail semble avoir été proposé pour la première fois par Miller, Galanter et Pribram (1960) avant d'être utilisé dans le domaine de la modélisation computationnelle par Newell et Simon (1972). Par la suite, Baddeley et Hitch en définirent le champ (1974) et de nombreux autres modèles de mémoire de travail furent élaborés. Miyake et Shah ont proposé en 1999 un travail de synthèse en invitant les principaux experts de la mémoire de travail à présenter leurs modèles dans une approche comparative standardisée qui se révèle salutaire. Parmi les 11 modèles décrits dans l'ouvrage de Miyake et Shah (1999), le modèle de mémoire de travail développé par Baddeley (1986) est le plus utilisé, à la fois dans le domaine de la psychologie expérimentale et dans celui de la psychopathologie.

Chez l'homme, la mémoire de travail pourrait être définie comme l'ensemble des processus cognitifs permettant de maintenir une information disponible pour toute tâche comportant un traitement mental. Il s'agit d'un système de traitement de l'information en ligne, en temps réel, dont le rôle est prépondérant dans la plupart des activités quotidiennes et dont les dysfonctionnements peuvent engendrer des troubles cognitifs plus larges ainsi qu'une désadaptation sociale et professionnelle. De nombreuses études ont pu établir une relation statistique entre les capacités de la mémoire de travail et des mesures de compréhension du langage (King et Just, 1991 ; MacDonald et Gusella, 1996), d'apprentissage du vocabulaire (Baddeley et al., 1998 ; Daneman et Green, 1986) et des langues (Baddeley et al., 1988 ; Gathercole et Baddeley, 1989), d'écriture (Benton et al., 1984) ou encore de raisonnement complexe (Kyllonen et Stephens, 1990).

2.2. Le modèle de mémoire de travail de Baddeley

Pour Baddeley, "la mémoire de travail consiste en un certain nombre de composants fonctionnels de la cognition qui permettent à l'homme de comprendre et de représenter mentalement son environnement immédiat, de retenir des informations concernant son passé immédiat, d'acquérir de nouvelles connaissances, de résoudre des problèmes, de définir, de formuler ou de réaliser des buts" (Baddeley et Logie, 1999).

Dès la première description du modèle de mémoire de travail de Baddeley et Hitch (1974), les auteurs en ont fait un système non unitaire par essence. Ce modèle à plusieurs composantes avait été développé à partir du concept plus ancien de mémoire à court terme qui ne comprenait qu'un seul système de stockage et qui était à l'origine du modèle de mémoire proposé par Atkinson et Shiffrin (1968). Le modèle tripartite proposé par Baddeley et Hitch (1974) était composé d'un centre exécutif contrôlant deux sous-systèmes esclaves, la boucle articulatoire et le calepin visuo-spatial. Ce modèle est décrit dans la figure 1.

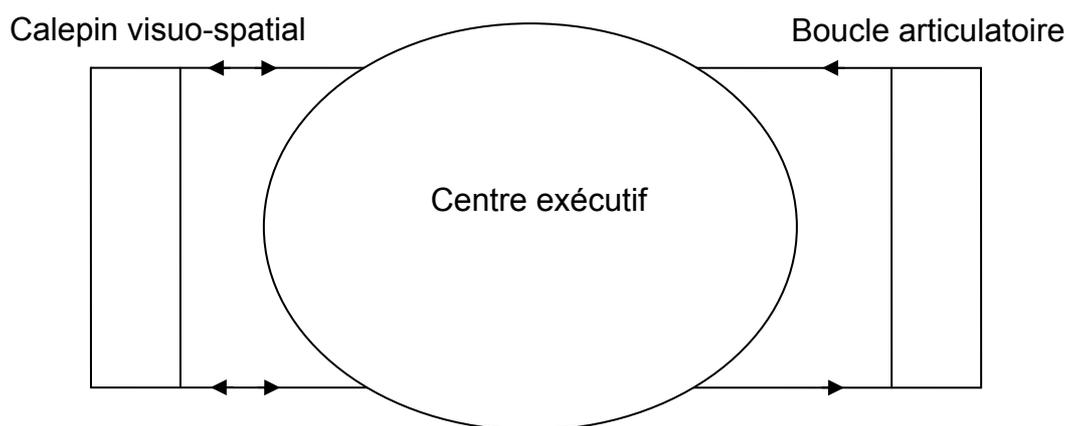


Figure 1. Représentation du modèle de Baddeley, d'après Baddeley et al., 1974

2.2.1. La boucle phonologique

La boucle phonologique a longtemps été la composante la mieux élaborée du modèle, elle comporte deux composantes, une unité de codage phonologique capable de contenir les informations provenant du langage et un système de contrôle articulaire reposant sur le langage intérieur. Les traces mnésiques sont supposées s'effacer et devenir irrécupérables au bout d'une seconde et demie à deux secondes. Ces traces peuvent cependant être rafraîchies par l'autorépétition sub-vocale. Le concept de boucle phonologique repose essentiellement sur 4 effets largement démontrés.

2.2.1.1. Similitude phonémique

Dans une étude ancienne, Conrad et Hull (1964) montrent que le rappel sériel immédiat de lettres qui sont phonétiquement proches (B, V, G, T, C, D) est plus mauvais que le rappel de lettres non similaires (F, K, Y, W, M, R). Baddeley (1966b) a obtenu un effet de similitude phonémique en comparant le rappel sériel immédiat de mots tel que "mad, man, cad, mat, cap" et de mots comme "pit, day, cow, sup, bar". Le rappel des mots phonétiquement proches était de 9,6 % alors que celui des mots phonétiquement différents atteignait 82,1 %. Baddeley a également montré que la similitude sémantique n'avait pas d'incidence dans une épreuve de rappel sériel immédiat alors qu'elle en avait dans une situation de rappel différé. L'effet de similitude phonémique s'explique par le recours au codage phonologique ou acoustique des informations (Baddeley et Hitch, 1974). En effet les lettres, ou les mots, présentés visuellement sont codés sous forme phonémique. Quand plusieurs items, une fois codés, sont proches (T et V par exemple) tout se passe comme s'ils entraient en compétition pour les mêmes codes et que leur trace dans le système phonémique se chevauchaient. Ce faisant, la distinction entre les items est plus

difficile à faire au moment du rappel et l'ordre dans lequel les informations sont restituées peut être affecté (Wickelgren, 1965).

2.2.1.2. Longueur des mots

Baddeley et coll. (1975) ont montré que de courts items comme "Tchad, Grèce, Eire, Cuba, Malte" sont plus facile à retenir que des items plus longs comme "Tchécoslovaquie, Somalie, Nicaragua, Afghanistan, Yougoslavie". Les participants à cette étude rappelaient 4,17 mots sur 5 lorsque les mots étaient courts et 2,8 quand ils étaient longs. En utilisant des mots bi syllabiques dont la durée de prononciation était courte (bishop, wicket) et d'autres dont la durée de prononciation était longue (harpoon, Friday), Baddeley (1986) montre que le facteur qui semble être déterminant dans l'effet de longueur des mots est la durée nécessaire pour articuler le mot et non sa longueur en nombre de syllabes. Baddeley a proposé de mesurer la vitesse de lecture (en mesurant le temps nécessaire pour lire une liste de mots) et la vitesse d'articulation (en mesurant le temps nécessaire pour répéter 10 fois un groupe de 3 mots) et a utiliser ces paramètres pour convertir les mesures d'empans mnésiques en mesure d'empan temporel. Baddeley a déterminé que l'empan correspond au nombre total de mots qui peuvent être lus pendant 1,62 secondes quand les mots sont longs et pendant 1,67 secondes quand ils sont courts. Il n'y avait pas de différence statistique entre l'utilisation de mots longs et de mots courts. Parallèlement, l'empan correspond au nombre total de mots qui peuvent être articulés pendant 1,33 secondes pour les longs mots et 1,31 pour les mots courts. A nouveau, il n'y avait pas de différence statistique entre l'utilisation de mots longs et de mots courts. En utilisant le même paradigme, Baddeley a démontré une corrélation entre la vitesse de lecture et l'empan : plus la vitesse est élevée, plus le temps nécessaire pour répéter un mot est court et plus l'empan est grand.

2.2.1.3. La suppression articulatoire

L'utilisation du paradigme de double tâche a été déterminante dans l'élaboration du modèle de mémoire de travail de Baddeley, notamment en permettant de mettre en évidence l'effet de suppression articulatoire. Le paradigme de la double tâche repose sur les fondements théoriques suivants : les sous-systèmes de la mémoire de travail sont des structures de stockage et de manipulation à capacités limitées. Si une tâche de mémoire de travail fait spécifiquement appel aux ressources d'une composante, celle-ci peut être partiellement monopolisée et indisponible pour le stockage et le traitement d'autres informations : en utilisant une tâche strictement verbale (ou visuo-spatiale) par exemple, on peut artificiellement rendre la boucle phonologique (ou le registre visuo-spatial) inaccessible pour d'autres informations.

Dans une expérimentation de cette nature où les participants devaient retenir les items qui leur étaient présentés visuellement tout en répétant continuellement à voix haute un mot comme "blablabla...", Baddeley et coll. (1975) ont cherché à empêcher la répétition sub-vocale et donc l'accès des items à mémoriser à la boucle phonologique. Les résultats montrent que l'effet de longueur des mots disparaît dans une situation de suppression articulatoire. Cet effet n'existe dans les tâches de rappel sériel immédiat que parce que les items à mémoriser sont continuellement répétés dans la boucle phonologique et que la répétition des items les plus longs prend plus de temps que la répétition des items courts. Si l'accès à la boucle est impossible, les items à mémoriser ne peuvent pas être répétés et la longueur des mots n'a pas d'effet sur la rétention. Par ailleurs, la rétention est globalement moins bonne en situation de double tâche que dans une tâche d'empan simple ce qui montre que les mots présentés visuellement sont codés phonétiquement afin d'être mémorisés.

En soumettant des participants réalisant une tâche d'empan à une suppression articulatoire, Murray (1968) a montré que cette suppression faisait également disparaître l'effet de similitude phonémique. La disparition de l'effet de similitude phonémique n'était obtenue que lorsque du matériel visuel était présenté mais pas lorsque le matériel était verbal. Ce résultat démontrait aussi l'utilisation spontanée du codage verbal pour les items présentés visuellement. Les items présentés verbalement ont un accès direct au système phonologique alors que les items présentés visuellement doivent être convertis en code verbal par l'intermédiaire de la boucle phonologique. Dans l'étude de Murray, la boucle phonologique ne peut pas remplir cette fonction puisqu'elle est impliquée dans la répétition d'un mot redondant comme "blablabla".

2.2.1.4. L'effet du langage non pertinent

L'effet du langage non pertinent a été mis en évidence par Colle et Welsh (1976). Ces auteurs ont réalisé une étude dans laquelle les participants essayaient de répéter des séries de nombres présentés visuellement. Dans l'une des situations étudiées, le rappel sériel immédiat était accompagné par le bruit d'une personne en train de lire un passage en allemand, langue non comprise par les participants. Cette écoute inattentive, c'est-à-dire l'audition d'un langage auquel on ne prête pas attention, a provoqué une baisse sensible des performances sur la tâche de rappel immédiat. Mais le mécanisme de cette perturbation n'avait pas été recherché. Pour comprendre comment cet effet pouvait se manifester et ce qu'il impliquait pour le modèle de mémoire de travail, Salamé et Baddeley ont dû avoir recours à la technique de double tâche. Dans cette étude (1982), neuf chiffres étaient présentés visuellement dans deux conditions. Dans la première, les chiffres étaient accompagnés d'un mot présenté auditivement et auquel les participants ne devaient

pas prêter attention. Dans la seconde condition, la présentation des chiffres était réalisée en silence. Dans chaque condition, les participants réalisaient la moitié des essais en comptant répétitivement et l'autre sans rien dire. Non seulement la suppression articulatoire dégradait les performances dans les deux conditions, mais elle faisait en plus disparaître l'effet du langage non pertinent. En plus de confirmer cet effet, Salamé et Baddeley sont allés plus loin dans sa compréhension en montrant que le langage, ainsi que la musique vocale, mais pas le bruit, avaient un effet sur le rappel sériel (Salamé et Baddeley, 1987 ; 1989). Ces résultats indiquaient que le langage non pertinent perturbait le rappel sériel immédiat en interférant avec le fonctionnement de la boucle phonologique ce qui traduisait un accès direct du langage non pertinent à ce système.

2.2.2. Le registre visuo-spatial

Avant l'émergence du concept de mémoire de travail, la mémoire spatiale inspirait déjà Galton (1883) qui avait tenté d'objectiver la richesse et la vivacité de l'image mentale en demandant à des participants de décrire, "comme s'ils la voyaient dans leur tête", la table de leur petit déjeuner. Le modèle de mémoire de travail de Baddeley propose un système théorique permettant notamment la construction et la manipulation de telles images mentales. Baddeley a appliqué la technique de la double tâche au test des matrices de Brooks (1967) pour distinguer les composantes verbale et non verbale de la mémoire de travail. Dans le test des matrices de Brooks, des participants doivent mémoriser une série d'indications spatiales ou une suite de consignes strictement verbales en remplissant mentalement une grille de 4X4 cases. Baddeley a montré que la version spatiale de ce test était considérablement perturbée par une tâche concurrente de poursuite de rotor, alors que la version verbale n'était pas perturbée (Baddeley et al., 1974).

2.2.2.1. Une composante visuelle et une composante spatiale

Logie a proposé en 1995 de fractionner le registre visuo-spatial en une partie passive de stockage visuel, et en un scribe interne qui, à l'image du système de récapitulation articulatoire, sert au rafraîchissement des informations d'origine spatiale (Logie, 1995a). Le stockage des informations visuelles serait supporté par la génération d'images mentales alors que la représentation des actions pourrait servir au rafraîchissement des informations spatiales.

Ce fractionnement au sein même du registre visuo-spatial est supporté par une étude du développement chez l'enfant (Logie et Pearson, 1997) et par des études de psychologie expérimentale mettant en jeu des paradigmes de double tâche. Ces dernières mettent en évidence un effet concurrent des mouvements dans des tâches basées sur des informations spatiales (Baddeley et Lieberman, 1980 ; Logie et al., 1990 ; Smyth et Pendleton, 1989) et un effet concurrent de l'apparition de stimulations visuelles interférentes dans des tâches basées sur du matériel visuel (Logie 1986 ; Quinn et McConnel, 1996). Logie et Marchetti (1991) ont mis cette double dissociation en évidence dans une étude où ils montraient que la rétention de matériel spatial, mais pas la rétention d'informations visuelles, était perturbée par des mouvements des bras durant l'intervalle de rétention alors que la rétention d'informations visuelles, mais pas la rétention de matériel spatial, était perturbée par la présentation d'images interférentes durant l'intervalle de rétention. D'autres éléments en faveur de cette dissociation viennent d'une étude menée par Logie et Pearson (1997) sur des enfants de 5, 8 et 11 ans. Cette étude a révélé que la capacité à retenir des images visuelles se développait à un rythme différent de la capacité à retenir des séquences de mouvements spatiaux.

Si le système visuel et le système spatial sont dissociables expérimentalement, les caractéristiques de chacun et en particulier les facteurs qui en limitent les capacités peuvent être recherchés. Certaines manipulations expérimentales comme le nombre de dimensions de l'espace à traiter peuvent spécifiquement influencer les capacités de la composante spatiale du registre visuo-spatial (Cornoldi et al., 1991). De la même manière, la composante visuelle du registre visuo-spatial est également influencée par certains paramètres expérimentaux. Hitch, Halliday, Schaafstal et Schraagen (1988) ont montré un effet de la similarité visuelle du matériel à mémoriser. Cette étude menée avec des enfants révèle qu'en absence de codage verbal des informations visuelles, des items ayant une forte similarité visuelle sont plus difficiles à mémoriser que des items n'ayant pas ce caractère de similarité. Ce résultat a été reproduit chez des adultes (Walker et al., 1993) et chez des patients qui présentaient une perturbation sélective de la composante verbale de la mémoire de travail (Shallice et Warrington, 1970).

De manière générale, il a été montré que la rétention de séquences de mouvements ou de trajet entre des localisations ne reposent pas exclusivement sur des informations perceptives. En effet l'organisation spatiale d'un groupe d'objets peut être représentée mentalement grâce à des indications auditives, grâce au toucher ou au déplacement du bras dans l'espace comme cela a pu être montré dans des populations de non-voyants (Vecchi et al., 1995).

2.2.2.2. Comment tester la composante visuelle et la composante spatiale ?

La dissociation entre les composantes visuelle et spatiale a conduit à la mise au point de tâches simples permettant d'évaluer séparément l'une et l'autre. Della Sala et coll. (Della Sala et al., 1999) ont comparé la spécificité de deux tests classiques :

l'épreuve d'empan de figures (Della Sala et al., 1997) et le test des blocs de Corsi (Corsi, 1972). L'épreuve d'empan de figures consiste à mémoriser des grilles de tailles croissantes dans lesquelles des cases noires et d'autres blanches, en nombre égal, sont réparties aléatoirement. Dans l'épreuve des blocs de Corsi, l'expérimentateur matérialise une séquence spatiale en montrant du doigt un nombre croissant de cubes fixés sur une planche placée entre le sujet et lui. Dans cette étude à laquelle 16 sujets jeunes ont participé, Della Sala et coll. ont eu recours à un paradigme de double tâche pour mettre en évidence une double dissociation entre l'épreuve d'empan de figures et le Corsi d'une part et des épreuves secondaires basées soit sur du matériel spatial soit sur du matériel visuel. Les auteurs ont montré que l'épreuve d'empan de figures repose spécifiquement sur la composante visuelle du registre visuo-spatial alors que l'épreuve des blocs de Corsi repose sur la composante spatiale.

2.2.3 La boucle phonologique et le registre visuo-spatial

La séparation entre la boucle phonologique qui gère le matériel verbal et le registre visuo-spatial qui gère le matériel non verbal est cruciale dans le modèle de Baddeley. Outre l'étude basée sur les matrices de Brooks et la technique de double tâche (Baddeley et al., 1974), la nécessité de fractionner le modèle de mémoire de travail en un système verbal et un autre non verbal indépendant est également soutenu par une étude de Kroll et coll. (1970) qui a montré que des participants étaient capables de retenir des lettres présentées visuellement sans pouvoir recourir à un codage verbal. D'autres études de psychologie expérimentale (De Renzi 1982; Logie, 1995b) ainsi que des observations de psychopathologie (Milner, 1971) soutiennent ce fractionnement. Des déficits sélectifs pour le matériel verbal ou pour le matériel non verbal chez des patients cérébrolésés (Della Sala et Logie, 1993) ont également pu

être mis en évidence et des observations du développement chez l'enfant montrent que les habiletés verbales et non verbales ne se développent pas au même rythme (Hitch, 1990).

2.2.4 Le centre exécutif

Dans le modèle d'origine (Baddeley et Hitch, 1974), le centre exécutif était défini comme un système de traitement et de stockage mais en 1977, la capacité propre à stocker des informations qui était allouée au centre exécutif pour pallier les surcharges des sous-systèmes spécialisés, a été abandonnée au profit d'un recours éventuel à la mémoire à long terme pour le stockage d'informations en excédent (Baddeley et Hitch, 1977 ; Baddeley et Hitch, 1993). Baddeley a exprimé plusieurs fois sa crainte de faire apparaître le centre exécutif comme un fourre tout ou comme un *homunculus* qui expliquerait tous les processus mentaux par ailleurs inexplicables (Baddeley, 1996a ; Baddeley et Della Sala, 1996). La simplification conceptuelle opérée en 1977 a permis de cerner méticuleusement les fonctions du centre exécutif et a abouti, après plus de 20 années d'expérimentation, à reconsidérer un éventuel fractionnement du centre exécutif (Baddeley et Logie, 1999).

Baddeley a proposé 4 lignes de recherche pour "explorer le centre exécutif" (Baddeley, 1996). La première est l'utilisation d'une double tâche pour évaluer spécifiquement la gestion d'activités simultanées relevant théoriquement du centre exécutif (voir aussi Klingberg, 1998). La seconde est la tâche de génération aléatoire (Baddeley, 1966a) dans laquelle des participants doivent générer des séquences de lettres aussi aléatoires que possible et inhiber des séquences alphabétiques ou des sigles familiers (PTT ou SNCF par exemple). Cette tâche permet d'évaluer l'inhibition de schémas stéréotypés qui relève du centre exécutif inspiré du SAS (Supervisory Attentional System) de Norman et Shallice (1986). La proximité conceptuelle entre le

centre exécutif de la mémoire de travail et le SAS suggère l'utilisation de tâche d'attention sélective comme troisième piste d'exploration. Enfin, l'activation d'informations de la mémoire à long terme constitue une quatrième piste d'étude du centre exécutif (Baddeley, 1996a ; Baddeley, 1996b). Cette dernière voie a particulièrement profité d'études de psychopathologie impliquant des patients atteints d'un syndrome amnésique pur et néanmoins capables de rappeler une histoire courte (Wilson et Baddeley, 1988). D'autres fonctions sont assurées par le centre exécutif comme le contrôle des deux sous systèmes spécialisés (Baddeley et al., 1991 ; Della Sala et al., 1997), le contrôle de l'attention qui peut être focalisée sur un élément ou être déplacée d'un élément à un autre (Norman & Shallice, 1986) et la mise à jour des éléments stockés en mémoire de travail (Morris et Jones, 1990).

Le stockage dans le centre exécutif

Logie et Duff (1996) ont utilisé la technique de la double tâche pour apporter des arguments expérimentaux en faveur de la séparation entre capacité de stockage et traitement exécutif. Ils ont évalué l'effet d'un traitement exécutif sur les capacités de stockage du centre exécutif. Dans un premier temps les expérimentateurs ont mesuré les performances de sujets sains dans une tâche de calcul mental : les participants devaient vérifier une série d'additions pendant une période de temps de 10 secondes. La série comprenait d'abord 2 additions ($9 + 6 = 15$ et $5 + 8 = 12$ par exemple) qui étaient présentées pendant 5 secondes chacune. Dans la série suivante 3 additions étaient présentées pendant 3,3 secondes puis 4 pendant 2,5 secondes et ainsi de suite jusqu'à ce que les participants ne soient plus capables de vérifier correctement toutes les additions d'une série. Après cette évaluation des capacités exécutives des participants, les expérimentateurs ont, dans un deuxième temps, évalué leurs capacités de stockage en réalisant une tâche de rappel sériel

immédiat de mots. La double tâche consistait à réaliser les deux épreuves simultanément. Pour cela chaque addition était présentée en même temps qu'un mot à retenir. Logie et Duff (1996) ont montré que la tâche de stockage n'a aucun effet sur la tâche de traitement exécutif et que la tâche de calcul mental a un effet très faible sur la mesure d'empan. Ce résultat, en démontrant que le stockage et le traitement exécutif n'entraient pas en concurrence et n'utilisaient vraisemblablement pas les mêmes ressources, semble écarter toute possibilité de stockage dans le centre exécutif.

2.2.5 Le buffer épisodique

En 2000, Baddeley démontre l'intérêt d'ajouter une composante supplémentaire à son modèle : le buffer épisodique, une émanation du centre exécutif venant épauler les trois composantes déjà existantes en assurant des fonctions de stockage multimodal. Cet apport est justifié par le fait que le modèle à trois composantes semblait pris à défaut pour expliquer certaines données expérimentales (Baddeley, 2000). Le buffer épisodique est proche de la conception de mémoire épisodique de Tulving (1983). Cette composante est dite épisodique dans la mesure où elle permet la liaison entre des informations provenant des sous systèmes spécialisés de la mémoire de travail ou de la mémoire à long terme ; les informations liées entre elles constituent la représentation d'un épisode global intégrant tous les aspects d'un événement. Cette composante est un buffer dans le sens où c'est un système capable de stocker temporairement un petit nombre d'informations. Baddeley (2000) propose que le centre exécutif relie les représentations qui sont ensuite stockées temporairement dans le buffer épisodique. Les représentations proviennent de sources variées et sont susceptibles d'utiliser des codes différents alors que, dans le buffer, les codes doivent être homogénéisés. Une représentation du modèle de

mémoire de travail de Baddeley incluant le buffer épisodique est proposée dans la figure 2.

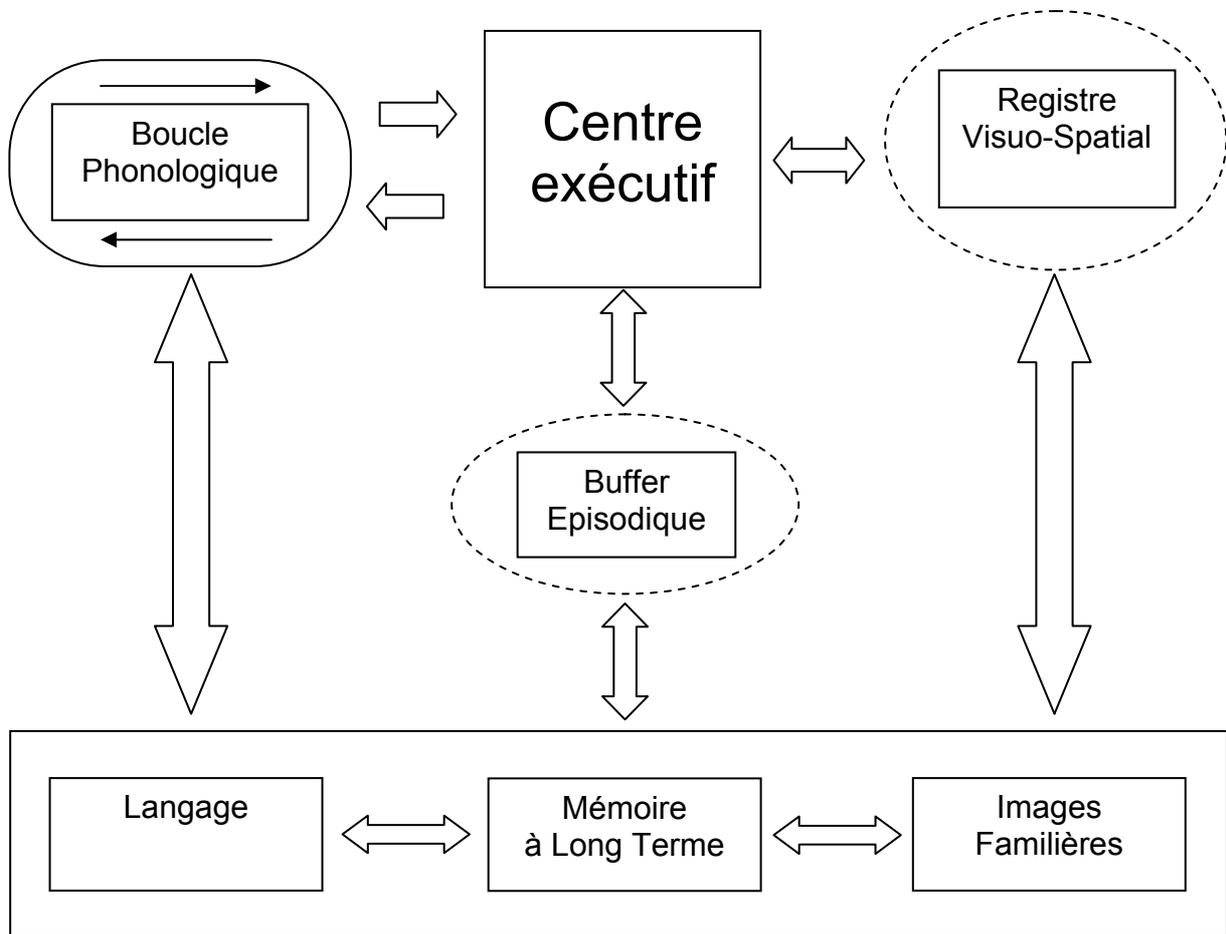


Figure 2. Représentation du modèle de Baddeley, d'après Baddeley 2000
 Pourquoi une composante supplémentaire ?

En décrivant le buffer épisodique, Baddeley introduit non seulement une nouvelle composante de stockage dans son modèle mais aussi une nouvelle forme de traitement de l'information puisqu'une des caractéristiques du buffer épisodique est de pouvoir intégrer des informations de natures différentes.

L'existence d'un système de stockage supplémentaire se justifie par au moins deux types d'arguments expérimentaux. Le premier est le gain de performance observé dans la situation de rappel de phrases comparé au rappel de chiffres ou de mots :

dans une épreuve de rappel de mots l'empan est classiquement de 7 alors qu'il passe à 16 quand les mots à mémoriser sont organisés sous forme de phrases. Ce gain ne peut pas être mis sur le compte de la boucle phonologique dont les capacités de stockage sont largement dépassées avec 16 items. La mémoire à long terme pourrait intervenir en contribuant au stockage des items supplémentaires mais cette interprétation doit aussi être écartée comme le montre l'étude de la patiente PV. Cette patiente a un empan de mots limité à un item et une mémoire à long terme préservée. Si la mémoire à long terme intervenait pour stocker des items dans les tâches d'empan de phrases, alors la patiente PV devrait avoir un empan de phrase à la hauteur de ceux des sujets sains. Il n'en est rien puisque son empan de phrases est 5, c'est à dire inférieur à la quinzaine habituellement mesurée (Vallar et Baddeley, 1984). Comment sont stockés ces items supplémentaires ? Le second argument en faveur de l'existence d'un système de stockage supplémentaire est la résistance, même partielle, du rappel sériel à la suppression articulatoire. Quand un sujet réalise une tâche de suppression articulatoire en même temps qu'une tâche d'empan, des effets comme la similarité phonologique ou la longueur des mots disparaissent. Mais les performances, bien que réduites, ne sont pas nulles ; elles passent typiquement de 7 à 5 items rappelés (Baddeley et al., 1984). Où sont stockées les informations verbales quand la boucle phonologique est saturée par une tâche interférente ?

L'existence d'un système de stockage capable d'intégrer des informations se justifie elle aussi par deux séries d'arguments. La première série concerne le chunking. Miller (1956) a décrit le chunking comme une stratégie grâce à laquelle les capacités de rappel sériel pouvaient être considérablement augmentées. Le chunk est en fait une partie intégrée d'information et se rappeler une partie d'un chunk permet de se

rappeler l'ensemble. Ericsson et Chase (1982) ont suggéré que cette stratégie pouvait profiter de la mise en jeu de la mémoire à long terme. Ils ont montré qu'un sujet était capable de mémoriser jusqu'à 80 chiffres dans l'ordre en utilisant son expérience de coureur à pied et en regroupant les chiffres sous forme de performances chronométriques ("un bon temps pour un 1500 m" ou "juste en dessous du record du monde du 400 m"). Comment le chunking en mémoire de travail est-il réalisé ? Le second argument en faveur de l'existence d'un système capable d'intégrer des informations concerne l'impact de la similarité visuo-spatiale dans des épreuves de rappel verbal. Logie et coll. (2000) ont constaté que la similarité visuelle jouait un rôle, même faible, dans le rappel sériel immédiat de mots ou de lettres présentés visuellement. Dans cette étude des séries de lettres majuscules ou minuscules devaient être mémorisées. Le rappel sériel portait à la fois sur la lettre et sur sa casse et était meilleur lorsque les formes majuscules et minuscules des lettres étaient très différentes (A et a) que lorsqu'elles étaient proches et ne se différenciaient que par la taille (C et c). Cet effet semble assez robuste et peut être observé avec ou sans suppression articulatoire. Cet effet suggère une forme de stockage visuel sériel, ainsi que la capacité d'intégrer des informations visuelles et phonologiques, un processus qui n'est pas possible dans le modèle classique de mémoire de travail (Logie et al., 2000).

Comme Baddeley le décrivait (2000), les caractéristiques d'un hypothétique buffer épisodique doivent donc être de lier des informations entre elles, même si elles ne partagent pas le même code, et de servir d'interface entre la mémoire de travail et la mémoire à long terme. Aucune approche expérimentale standardisée n'a été mise au point pour tester le buffer épisodique et depuis la date de sa première description

(Baddeley, 2000), cette composante hypothétique n'a pas fait l'objet d'investigations suffisamment poussées pour que son existence ait pu être validée.

2.3. Le modèle de mémoire de travail de Engle

Un certain nombre d'autres modèles de mémoire de travail existent (Miyake & Shah, 1999) et il est intéressant de citer et de commenter celui de Engle car il représente la vision américaine de la mémoire de travail alors que le modèle de Baddeley correspond à une perspective plus européenne. Pour Engle, le contenu de la mémoire de travail se limite à une portion activée, c'est à dire accessible de la mémoire à long terme (Engle et al., 1999). L'activation d'éléments de mémoire est gérée par les processus attentionnels. Les éléments constitutifs de la mémoire de travail sont alors de trois types : il s'agit des unités de la mémoire à long terme activées, des ressources qui permettent cette activation et qui la maintiennent et enfin des processus attentionnels.

Pour Engle, la capacité de la mémoire de travail se définit exclusivement en référence à la capacité de contrôler l'attention et de faire face à des situations distractives et interférentes. En ce sens, les processus attentionnels contrôlés tels qu'ils sont définis dans ce modèle sont comparables au système de contrôle attentionnel ou SAS de Norman et Shallice (1986). Ce rapprochement étroit avec le SAS a une implication expérimentale essentielle : seules les situations qui mettent en jeu un contrôle de l'attention peuvent être considérées comme engageant la mémoire de travail (Engle, et al., 1999).

C'est parce que la mise en jeu des processus attentionnels contrôlés est de capacité limitée que la mémoire de travail, en elle-même, a une capacité limitée. En effet plus un sujet est capable de mobiliser ses processus attentionnels, plus la quantité d'information activée en mémoire de travail est importante. Contrairement au modèle

de Baddeley (Baddeley et Hitch, 1974), le modèle de Engle ne prévoit ni limitation en terme de stockage, ni spécificité de codage en fonction de la modalité d'origine de l'information. Cela implique d'un point de vue expérimental, que des différences de capacités de mémoire de travail s'expriment, entre deux sujets ou entre deux groupes de sujets, de la même manière quel que soit le matériel utilisé dans une tâche. La mémoire de travail apparaît dès lors comme une mesure des capacités générales d'un sujet, et Engle de rapprocher sa conception de la mémoire de travail de la notion d'intelligence générale (Engle et al., 1999).

Ce modèle de mémoire de travail a deux caractéristiques fortes. Il attribue un rôle majeur aux capacités attentionnelles dans le fonctionnement du système de mémoire de travail et il considère cette forme de mémoire comme la partie activée de la mémoire à long terme.

3. La schizophrénie

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique sévère et handicapante dont la prévalence (nombre de cas dans la population) sur la vie entière est de 1%. L'incidence annuelle (nombre de nouveaux cas par an) est de 1 pour 10000 personnes. La prévalence, tout comme l'incidence annuelle semblent relativement stable à travers le monde (Rouillon et al. 1995). En France, Kovess et Pascal, dans leur introduction à la Conférence française de consensus en 1984, estimaient que le secteur public adulte prenait en charge 150000 schizophrènes dont la plupart seront suivis sur de très longues périodes (in Bourgeois, 1999 ; p50). On décrit une inégalité sexuelle de l'âge d'entrée dans la maladie : 25 ans en moyenne pour les hommes et 30 ans pour les femmes, même si la maladie peut survenir dès l'âge de 8 ans ou apparaître chez la personne âgée.

3.1. Aspects cliniques

Il faut semble-t-il remonter aux années 1850 pour lire les premières descriptions de ce type de maladies. A cette période, Morel décrit des «aliénés, jeunes encore, qui se présentent à l'observateur avec toutes les chances de guérison. Mais après un examen attentif, on reste convaincu que la terminaison par l'idiotisme et la démence est le triste couronnement de l'évolution». En 1860, Morel insiste sur les symptômes tels que la suggestibilité, la stéréotypie des attitudes, les grimaces et les tics bizarres, le nihilisme, etc. et baptise cette entité « démence précoce » (In Garrabé, 1992).

A la fin du 19^{ème} siècle, le psychiatre allemand Kraepelin propose un modèle unitaire de la démence précoce. Dans le 5^{ème} chapitre de son *Traité de Psychiatrie* entièrement consacré à la *Dementia Praecox*, Kraepelin (1899) regroupe en une seule unité trois syndromes jusque-là décrits séparément : la démence paranoïde, la

catatonie et l'hébétéphrénie. Pour Morel comme pour Kaepelin, l'issue défavorable et l'évolution vers la démence sont des caractères incontournables de la *Dementia Praecox*. Dès cette époque, les aspects cliniques et cognitifs de la pathologie ont été considérés.

En 1911, Bleuler propose un nouveau concept de schizophrénie dans un chapitre du Manuel de Psychiatrie de Aschaffenburg (Bleuler, 1911). C'est Bleuler qui préfère, au terme de *Dementia Praecox*, celui de schizophrénie « parce que comme [il] espère le démontrer, la dislocation (spaltung) des diverses fonctions psychiques est un des caractères les plus importants. Pour la commodité, [il] emploie le mot au singulier bien que le groupe comprenne vraisemblablement plusieurs maladies. » Le caractère principal retenu en 1911, la dislocation ou encore la dissociation, est toujours aujourd'hui un élément clé des classifications médicales internationales.

Bleuler propose la définition suivante de la schizophrénie : « Nous désignons sous le nom de démence précoce ou schizophrénie un groupe de psychoses qui évoluent tantôt sur le mode chronique, tantôt par poussée, qui peut s'arrêter ou rétrocéder à n'importe quel stade, mais qui ne permet sans doute pas de restitution *ad integrum*. Ce groupe est caractérisé par une altération de la pensée, du sentiment et des relations avec le monde extérieur d'un type spécifique et qu'on ne retrouve nulle part ailleurs. Il existe dans tous les cas une scission plus ou moins nette du fonctionnement psychique. La personnalité perd son unité, les idées ne sont pensées qu'en partie, des fragments d'idées sont assemblés de façon impropre, d'où une apparence de bizarrerie inattendue pour l'observateur. » (Bleuler, 1911).

Les cliniciens peuvent à l'heure actuelle avoir recours à plusieurs manuels diagnostiques dont les principaux sont le DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition) (American Psychiatric Association, 1994) et la

CIM 10 (Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes) (OMS, 1992).

L'utilisation de ces manuels diagnostiques s'est également répandue dans le domaine de la recherche permettant d'une part la constitution de groupes de patients plus rigoureusement caractérisés et d'autre part une comparabilité plus fiable des résultats obtenus à travers le monde. Enfin, l'utilisation de ces classifications permet de contrôler l'hétérogénéité clinique du groupe de patients.

3.2. Aspects cognitifs

3.2.1. Cognition et schizophrénie

De nombreuses observations d'anatomie pathologique (Crow et al., 1984 ; Gattaz et al., 1991 ; Weinberger, 1988) ont permis de considérer la schizophrénie comme une pathologie neurodéveloppementale c'est à dire : « une pathologie fixée précocement et qui devient cliniquement manifeste pendant le cours normal de la maturation cérébrale » (Bresling et Weinberger, 1990). L'hypothèse selon laquelle la schizophrénie est une pathologie du développement neuronal conduit à penser que cette pathologie doit s'accompagner d'un certain nombre de déficits des fonctions cognitives, elles aussi dépendantes du développement du système nerveux. Pour certains auteurs, les déficits cognitifs doivent être considérés comme un trouble fondamental présent avant l'apparition des manifestations psychotiques (Braff, 1999 ; McGhie et Chapman, 1961). Lewis (2004), par exemple, considère que les déficits cognitifs de la schizophrénie sont suffisamment fiables, stables et spécifiques pour justifier de les inclure dans les critères de diagnostic de cette maladie.

Le déficit cognitif est par ailleurs un élément crucial pour expliquer le déficit fonctionnel, l'inadaptation sociale et professionnelle d'autant plus que la gravité des

altérations cognitives est corrélée à l'importance de la désadaptation et du handicap (Mueser, 2000).

3.2.1.1. Troubles de l'attention

L'existence de perturbation de l'attention est, depuis longtemps, largement documentée dans les populations de schizophrènes (Braff, 1985).

Les perturbations les plus précisément décrites concernent le filtrage et la sélection des informations et s'expriment par une difficulté à focaliser l'attention sur les éléments les plus pertinents d'un événement, interne ou externe, ce qui empêche une synthèse cohérente et conduit à une mauvaise interprétation de l'environnement. Très récemment, Mathalon et coll. (2004) ont mis en évidence que les premières étapes de l'engagement attentionnel pourraient être préservées chez les patients schizophrènes alors que des étapes plus tardives, nécessaires dans des situations d'attention soutenues, seraient perturbées. Mathalon et coll. (2004) considèrent que cette dissociation pourrait avoir une incidence dans le fonctionnement exécutif des patients schizophrènes.

Le trouble de l'attention chez les patients schizophrènes est une réalité, sur le plan clinique et cognitif, qui ne fait plus débat. Les travaux les plus récents s'attachent plutôt à déterminer quelle est l'incidence de ces troubles sur la pathologie et sur le reste de la cognition. Actuellement, on considère que les déficits attentionnels sont au centre de la schizophrénie et représentent un trait de la schizophrénie, et non un état associé. Il semble par ailleurs que ces déficits puissent être considérés comme étant un marqueur de la schizophrénie dans la mesure où des troubles comparables peuvent être mesurés chez les parents proches des schizophrènes (Freedman et al., 1997). Néanmoins, il s'avère également que, dans la schizophrénie, d'autres troubles cognitifs et en particulier les déficits mnésiques ne peuvent pas être expliqués par

une perturbation de l'attention. Aleman et coll. (1999) soulignent que les différences de performances mnésiques mesurées entre des patients schizophrènes et des sujets sains appariés sont trop importantes pour être raisonnablement mise sur le compte d'une défaillance attentionnelle. Kenny et Meltzer (1991) ont contrôlé les effets de l'attention sur les performances mnésiques. Ces auteurs mettent en évidence la persistance d'un déficit mnésique après égalisation des performances des patients et des témoins pour des tâches attentionnelles. Rushe et coll. (1999) ont quant à eux, montré l'existence de troubles dans des tâches de mémoire indépendamment de la mise en évidence de troubles de l'attention.

3.2.1.2. Troubles mnésiques

Les études qui abordent aujourd'hui les troubles mnésiques de la schizophrénie bénéficient d'un recul de plusieurs décennies et peuvent, en plus des quelques 750 articles publiés entre 1975 et 1998, s'appuyer sur quelques méta-analyses convaincantes (Aleman et al., 1999 ; Heinrich & Zakzanis, 1998). L'ensemble de cette littérature révèle que la schizophrénie touche certaines formes de mémoires et en laisse d'autres intactes. L'examen de la mémoire procédurale, de l'amorçage perceptif, de la mémoire sémantique et de la mémoire épisodique est proposé dans la suite de ce travail.

La mémoire procédurale telle qu'elle a été définie par Squire (1986) représente la capacité d'acquérir de nouvelles habiletés par l'entraînement. La mémoire procédurale englobe une mémoire pour des habiletés motrices et une autre pour des habiletés cognitives. Il est établi depuis longtemps que les patients schizophrènes sont en mesure d'acquérir de nouvelles habiletés motrices (Huston et Shakow, 1949 ; Kornesty et al., 1959 ; Michel et al., 1999). La capacité des patients schizophrènes à acquérir des habiletés cognitives a été évaluée plus tard par des études qui ont

révélé que ces capacités étaient préservées (Goldberg et al., 1990) y compris pour des apprentissages très complexes comme les grammaires artificielles (Danion et al., 2001).

L'amorçage perceptif, c'est-à-dire la capacité à profiter de la présentation préalable des stimuli, semble aussi préservé chez les patients schizophrènes (Gras-Vincendon et al., 1994).

La mémoire sémantique (Tulving, 1972) est relative à la connaissance de notions usuelles qui sont utilisées de façon régulière dans la vie quotidienne. Elle correspond à des informations liées au savoir et à la culture du sujet, sans spécificité de temps. Les performances des patients schizophrènes dans les études portant sur la mémoire sémantique semblent réduites comparés à des sujets sains (Clare et al., 1993 ; McKenna et al., 1994).

La mémoire épisodique (Tulving, 1972) est relative aux événements vécus, à des informations isolées ayant une valeur autobiographique, à des faits ayant une localisation temporelle et spatiale précise. Les souvenirs épisodiques ne sont pas considérés comme des reproductions exactes et passives des expériences passées (Schacter et al., 1998) mais comme une composition dynamique qui repose notamment sur la construction d'une représentation cohérente d'un événement qui englobe des aspects variés comme les informations perceptives de l'expérience, les émotions et les réactions déclenchées par l'expérience. L'expérience du sujet qui se souvient est caractérisée par un état subjectif de conscience spécifique, la remémoration consciente ou conscience auto-noétique (Tulving, 1985) qui se définit comme la capacité à revivre mentalement un événement du passé dans sa globalité. La remémoration consciente s'oppose au sentiment de familiarité qui est un autre état de conscience, qui ne s'accompagne pas de la capacité à réaliser le voyage

dans le temps qui permet de revivre un événement du passé. Huron et coll. (1995) ont utilisé une procédure mise au point par Tulving (1985) pour comparer la remémoration consciente et le sentiment de familiarité chez des patients schizophrènes. Cette étude (Huron et al., 1995) révèle que la schizophrénie perturbe sélectivement la remémoration consciente mais épargne la reconnaissance basée sur le sentiment de familiarité. Huron et coll. (1995) suggèrent que la diminution de la remémoration consciente serait due à une perturbation de la mise en œuvre des processus stratégiques lors de l'encodage. Cette étude suggérait que le mécanisme fonctionnel du déficit de la remémoration consciente est une perturbation des associations entre deux événements distincts. Cette relation causale a été testée directement dans une étude utilisant une tâche de reconnaissance de source (Danion et al., 1999) couplée à une évaluation des états subjectifs de conscience. Cette étude a mis en évidence un parallélisme étroit entre l'altération de la performance de mémoire et la perturbation de la remémoration consciente qui démontrait selon les auteurs que la diminution de la remémoration consciente était la conséquence de l'incapacité des patients à relier entre eux les différents aspects d'un événement pour en former une représentation unifiée.

Pour résumer, les performances des patients schizophrènes sont généralement préservées dans les tâches de mémoire procédurale et d'amorçage perceptif, c'est-à-dire dans les épreuves qui font appel à des formes d'apprentissage implicite alors que leur performances sont perturbées dans les épreuves d'apprentissage explicite où une représentation cohérente et unifiée de l'épisode d'apprentissage doit être reconstruite mentalement.

3.2.2.Mémoire de travail et schizophrénie

Les déficits de mémoire de travail sont de plus en plus considérés comme un élément fondamental parmi les perturbations cognitives qui caractérisent la schizophrénie. Silver et coll. publiaient encore récemment un article intitulé "Working Memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia" (Silver et al., 2003). Dans cet article, les auteurs proposaient une nouvelle illustration des performances réduites des patients schizophrènes en comparant un groupe de 27 patients à un groupe de 38 sujets sains dans des tâches de mémoire de travail. Sur la base de corrélations avec d'autres tests neuropsychologiques explorant l'orientation visuelle, la reconnaissance d'objets et de visages, des fonctions sensori-motrices complexes et des fonctions exécutives, les auteurs ont mis en évidence que les capacités réduites des patients schizophrènes dans le stockage et l'utilisation en temps réel d'informations verbales et visuo-spatiales étaient des facteurs limitant dans leurs performances pour d'autres tâches cognitives. Les auteurs ont par ailleurs montré que les performances verbales et les performances visuo-spatiales n'étaient pas corrélées avec les mêmes tests neuropsychologiques. Cette observation a conduit le groupe de Silver à estimer que des perturbations de la boucle phonologique et du registre visuo-spatial pouvaient entraîner des perturbations spécifiques dans des fonctions cognitives différentes.

3.2.2.1. La boucle phonologique

Les études les plus récentes explorant spécifiquement la dimension verbale de la mémoire de travail reposent principalement sur l'utilisation de mesures d'empan et font souvent le constat selon lequel les patients schizophrènes ont un empan de chiffres réduit (Aleman et al., 1999 ; Stirling et al., 1997). Mais Kolb & Wishaw (1983) ainsi que Tamlyn et coll. (1992) ont obtenu un résultat opposé. Des

perturbations ont été révélées dans des études qui ont évalué la dimension verbale de la mémoire de travail en utilisant la tâche de Brown-Peterson (Fleming et al., 1995), le rappel immédiat de listes de lettres et de chiffres (Gold et al., 1997) et le rappel sériel (Elvevag et al., 2000 ; Wexler et al., 1998). Néanmoins, l'effet de similarité phonologique, qui dépend spécifiquement de la boucle phonologique, et l'effet, plus général, de récence semblent tout deux préservés dans la schizophrénie (David et Lucas, 1993 ; Elvevag et al., 2002). Enfin, lorsque la vitesse de traitement était prise en compte, l'empan de chiffre et le rappel sériel immédiat semblait préservé chez les patients les plus rapides (Salamé et al., 1998).

3.2.2.2. Le registre visuo-spatial

Le test des blocs de Corsi est souvent utilisé pour obtenir une mesure rapide des capacités visuo-spatiales des schizophrènes et montre, en général, une perturbation (Aleman et al., 1999 ; Heinrich et Zakzanis 1998). Dans une étude incluant 24 patients schizophrènes, Faustman et coll. ont récemment rappelé qu'une perturbation de la composante visuo-spatiale de la mémoire de travail pouvait être mise en évidence en l'absence de toute détérioration de la perception visuelle (Faustman et al., 2001). Fleming et coll. (1997) ont analysé séparément la capacité de stockage passif et celle de rafraîchissement visuo-spatial pour montrer que les deux dimensions du traitement de l'information sont perturbées dans la schizophrénie. Gooding et Tallent (2004) ont utilisé la reconnaissance de visages humains dans des tâches de mémoire de travail pour examiner spécifiquement la composante visuelle du registre visuo-spatial. En comparant les performances de patients schizophrènes dans ces tâches et dans des épreuves de mémoire spatiale, les auteurs ont montré que les déficits des patients s'étendaient à l'ensemble du matériel non verbal. Chey et coll. (2002) quant à eux ont cherché à mettre en

évidence les relations entre le centre exécutif de la mémoire de travail et le registre visuo-spatial. Ils ont apporté la démonstration que la perturbation du centre exécutif concernait aussi la manipulation du matériel visuo-spatial. Pour certains auteurs, les déficits de mémoire de travail et plus particulièrement ceux qui affectent le traitement des informations visuo-spatiales font partie des perturbations cognitives fondamentales qui peuvent conduire à la schizophrénie (Park et Holzman, 1992 ; Park et al., 1995). Dans une étude récemment menée sur des patients schizophrènes et leurs parents proches, y compris des jumeaux monozygotes, Glahn et al. (2003) ont montré que la mémoire visuo-spatiale à court terme pouvait être considérée comme un marqueur phénotypique de la schizophrénie.

3.2.2.3. Le centre exécutif

D'autres tâches, faisant intervenir des ressources exécutives, montrent que le déficit exécutif des schizophrènes s'étend des tâches de planification à celles de contrôle de l'action ou de résolution de problèmes (Heinrich et Zakzanis, 1998 ; Palmer & Heaton, 2000) mais la littérature concernant les déficits exécutifs des patients schizophrènes rappelle aussi que les processus exécutifs ne semblent pas tous également déficients dans la schizophrénie. Ainsi, dans leur méta-analyse, Aleman et coll. (1999) montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les capacités des patients schizophrènes dans des tâches d'empan de chiffres à l'endroit et à l'envers. Or ces deux types de mesures d'empan se distinguent bel et bien par le recours à des processus exécutifs quand le rappel doit être fait à l'envers et pas quand il est fait à l'endroit. Dans une autre méta-analyse, Heinrich et Zakzanis (1998) utilisent les performances au Wisconsin Card Sorting Test (WCST) pour soutenir que le déficit exécutif est une caractéristique de la schizophrénie. Ce résultat, qui a été reproduit par Nieuwenstein et coll. depuis (2001), suggère que la

manipulation des informations nécessaire dans la tâche d'empan à l'envers et le processus d'inhibition mis en jeu dans le WCST sont en fait des processus exécutifs nettement différents qui peuvent être affectés indépendamment l'un de l'autre.

Pour Pukrop et coll. (2003) l'hétérogénéité des résultats obtenus avec les patients schizophrènes est en partie due à l'hétérogénéité des protocoles expérimentaux utilisés. En effet, en utilisant des analyses factorielles destinées à extraire les processus cognitifs communs à divers tests classiques, ces auteurs suggèrent, dans la lignée des travaux publiés en 2001 par Perry, que les processus, notamment exécutifs, mis en jeu dans les paradigmes expérimentaux qu'ils ont évalués sont souvent mal identifiés. Pour Perry et coll. (2001) de nombreux tests exigent pour être réalisés correctement, l'intégrité de plusieurs processus cognitifs ; "la mémoire de travail est nécessaire mais pas suffisante pour réussir un test de WCST". Grâce à leurs travaux avec des populations de patients schizophrènes, les groupes de Pukrop et de Perry proposent la distinction entre des tâches de stockage-récupération où seuls le stockage et la récupération d'informations sont nécessaires et des épreuves testant le fonctionnement exécutif dans lesquelles la manipulation d'informations en mémoire de travail s'ajoute au stockage et à la récupération. Même dans ces derniers tests, les performances des patients schizophrènes ne sont pas systématiquement détériorées.

3.2.2.4. L'état de fonctionnement de la mémoire de travail dans la schizophrénie selon le modèle de Baddeley

L'ensemble des études détaillées ci-dessus, et en particulier en ce qui concerne la boucle phonologique et le centre exécutif, ne permet pas d'établir un état de fonctionnement de la mémoire de travail dans la schizophrénie, pour une raison principale, le recours à des conceptions différentes de la mémoire de travail. Une

étude menée au laboratoire (Salamé et al., 1998) a évalué séparément le fonctionnement des différentes composantes de la mémoire de travail dans une même population de patients schizophrènes en se référant strictement au modèle Baddeley. Une première série d'expérience incluait 27 patients schizophrènes et 27 sujets témoins. Le fonctionnement de la boucle phonologique a été évalué en examinant l'effet d'interférence provoqué par une suppression articulatoire et par l'écoute inattentive sur un test de rappel sériel immédiat ajusté à l'empan de chaque participant. L'empan de chiffres des patients était comparable à celui des sujets sains. La tâche de rappel sériel quant à elle a montré que les performances des patients étaient réduites par rapport à celles des sujets sains. Elle a aussi révélé que les performances des deux groupes de participants étaient diminuées sous l'effet de la suppression articulatoire mais pas sous l'effet de l'écoute inattentive. Le fonctionnement du registre visuo-spatial a été évalué avec le test des blocs de Corsi et a révélé un empan visuo-spatial réduit chez les patients schizophrènes. La capacité à contrôler deux activités simultanées a été mesurée à l'aide d'un paradigme de double tâche (en l'occurrence le rappel sériel de séries de chiffres et une épreuve de marquage de cases disposées sur un parcours erratique) et semblait préservée chez les patients schizophrènes. Les auteurs ont fait l'hypothèse selon laquelle une différence dans la vitesse de traitement des patients schizophrènes pouvait expliquer que leur empan de chiffres soit préservé alors que le rappel sériel était perturbé.

Une autre série d'expériences a été proposée pour examiner cette hypothèse. Vingt patients et 20 sujets sains ayant participé à la première série d'expérience ont été recrutés pour réaliser une épreuve de génération aléatoire et une tâche d'empan de motifs. La vitesse de traitement a été évaluée par l'intermédiaire d'une mesure de la

vitesse de lecture. Les auteurs ont montré que les patients schizophrènes dont la vitesse de lecture se situait à plus de 2 écarts-types en dessous de la vitesse de lecture moyenne des sujets sains, et qui étaient considérés comme des sujets lents, avaient des performances réduites par rapport à celles des sujets sains dans toutes les tâches. La boucle phonologique était préservée sauf chez les patients lents. Le registre visuo-spatial et le centre exécutif étaient perturbés chez tous les patients. La capacité à contrôler deux activités simultanées était préservée chez les patients rapides mais pas chez les patients lents.

3.3. Le binding

L'opération qui consiste à associer différentes informations visuelles a été décrite dans le domaine de la perception visuelle. Des études de physiologie ont montré que les propriétés de couleur, de forme, de mouvement des objets sont traitées en parallèle par des aires visuelles différentes. A un moment ou à un autre de ce traitement l'ensemble des informations relatives à la même unité physique doivent être réunies : c'est le binding perceptif. Treisman propose une revue complète de ce phénomène, très différent du binding mnésique (Treisman, 1999).

En mémoire à long terme, la création de représentations globales d'événements joue un rôle prépondérant dans la mémoire épisodique. Un événement à mémoriser se caractérise par deux dimensions principales : l'information cible et les informations périphériques qui incluent les contextes physique, spatial et temporel. Ces informations relatives au "quoi", au "où" ou au "quand" peuvent être liées entre elles pour créer une représentation mentale composite qui permet de revivre mentalement l'événement mémorisé Tulving (1985). Craik et Tulving (1975) ont décrit les mécanismes de l'encodage élaboré qui est susceptible de permettre d'intégrer de nouvelles informations à ce qui est déjà connu.

En mémoire de travail, la capacité à associer des informations d'origine visuo-spatiale a été évaluée par le groupe de Luck. Dans une tâche de comparaison séquentielle publiée dans la revue *Nature* (Luck & Vogel, 1997), les performances de 10 étudiants étaient comparées dans des conditions faisant, ou non, intervenir le binding. Dans la condition de base, un nombre variable (1 à 12) de carrés de couleur était présenté durant 100 ms. Après un délai de 900 ms, les sujets devaient décider lors d'un test de détection si tous les carrés présentés étaient les mêmes, autrement dit s'ils avaient tous les mêmes couleurs, que les carrés préalablement présentés. Dans une condition dite de conjonction, les auteurs faisaient l'hypothèse selon laquelle le binding était nécessaire pour lier les différentes caractéristiques physiques des items à mémoriser. Les carrés étaient remplacés par des rectangles qui pouvaient prendre des orientations variables et, à nouveau, des couleurs différentes. Les délais étaient les mêmes que dans la condition de base et les participants devaient déterminer si tous les rectangles présentés lors du test de détection étaient précisément les mêmes (couleur et orientation) que ceux présentés préalablement. Dans cette même étude, les auteurs ont augmenté le nombre de caractéristiques à lier jusqu'à 4 : couleur, orientation, taille et présence ou absence d'un espace. Les auteurs ont montré que la capacité des participants à détecter des changements étaient limitées par le nombre d'objets et non par le nombre de caractéristiques. Les auteurs estiment que la capacité de la mémoire de travail pour les items de nature visuo-spatiale est d'environ 4, que ces items soient simples (une couleur, une orientation, une taille ...) ou qu'ils soient composés de la conjonction de plusieurs caractéristiques physiques (une couleur et une orientation, ou une couleur, une orientation et une taille ...). Luck et Vogel ont comparé les performances dans des tâches qui nécessitent soit la conjonction entre des caractéristiques de nature

différentes soit la conjonction entre des caractéristiques de même nature (2 couleurs par exemple). Ils n'observent pas de différence significative dans ces deux types de conjonction et démontrent ainsi que la capacité à lier plusieurs caractéristiques physiques repose sur un système unique et pas sur l'utilisation, en parallèle, de plusieurs systèmes différents. Luck et Vogel considèrent que les différentes dimensions, ou caractéristiques, d'une information visuo-spatiale sont automatiquement associées en mémoire de travail, sans coût cognitif, c'est-à-dire que l'encodage d'une information à plusieurs dimensions utilise les mêmes ressources de mémoire de travail que l'encodage d'une information ayant une seule dimension.

La propension du paradigme de Luck et Vogel (1997) à évaluer en réalité le processus de binding a été sérieusement mise en question par Wheeler et Treisman (2002). Dans un article décrivant les résultats de 7 expérimentations consécutives, ces auteurs ont contrasté les modalités "whole-display" versus "single-display" (expériences 3 et 4 de ces auteurs). Dans le premier type de test, l'ensemble des stimuli présentés lors de l'apprentissage sont représentés ensemble au moment du test alors que dans le second, un seul stimulus est représenté. Les auteurs démontrent que les erreurs produites dans le premier cas illustraient une « distraction perceptuelle » et ne reflétaient pas une défaillance de binding en mémoire de travail. A l'argument proposé par Wheeler et Treisman (2002), s'ajoute celui de s'interroger sur la réelle implication de la mémoire de travail dans un paradigme où une manipulation consciente et volontaire de l'information à mémoriser est empêchée par l'utilisation de brèves durées de présentation. Contrairement à Luck et Vogel (1997), Wheeler et Treisman (2002) considère que la liaison entre des couleurs et des localisations ou des couleurs et des formes n'est pas automatique mais nécessite la

mise en jeu de processus attentionnels particuliers sans lesquels la liaison ne peut pas être maintenue dans le temps.

De nombreuses études d'imagerie cérébrale, notamment celles menées par D'Esposito ont révélé que les tâches dans lesquelles la manipulation d'informations en mémoire de travail était nécessaire mettaient spécifiquement en jeu le cortex préfrontal (D'Esposito et al., 1995 ; 1999 ; 2000). Dans une étude d'imagerie cérébrale publiée en 2000 dans Nature Neuroscience, Prabhakaran et coll. ont comparé les zones cérébrales impliquées dans le stockage d'informations comportant une seule dimension et les zones impliquées dans la manipulation et le stockage d'informations comportant plusieurs dimensions. Dans leur paradigme, deux conditions de base permettaient d'évaluer les capacités de stockage de la boucle phonologique et du registre visuo-spatial séparément. Dans la première, 4 consonnes présentées au centre d'un écran pendant 2 secondes devaient être mémorisées alors que dans la deuxième condition, 4 localisations matérialisées sur un cercle imaginaire étaient à retenir. Les performances dans ces deux conditions étaient comparées à celles obtenues dans la condition de binding qui consistait à mémoriser 4 lettres placées dans certaines positions sur le cercle virtuel. L'étude de Prabhakaran et coll. (2000), réalisée avec 6 sujets âgés en moyenne de 24,5 ans, montre que le cortex préfrontal est majoritairement engagé lorsque plusieurs dimensions d'une information doivent être traitées alors que des activations plus postérieures étaient mesurées pour le traitement des lettres et des positions seules. Pour ces auteurs le binding en mémoire de travail est un processus exécutif qui a un coût neurobiologique dans la mesure où il implique la mise en jeu de zones cérébrales spécifiques. Toutefois, ce coût neurobiologique est cognitivement bénéfique puisque les auteurs démontrent qu'il conduit à des performances

meilleures que lorsque les différentes dimensions d'une information sont traitées séparément. Cette étude fait explicitement référence au modèle de mémoire de travail de Baddeley et les auteurs proposent que les différentes dimensions d'une information associées ensemble soient temporairement stockées dans un sous-système différent de la boucle phonologique et du registre visuo-spatial, dans un système capable de stocker des informations intégrées ; c'est le système que Baddeley désigne sous le terme de buffer épisodique (Baddeley, 2000).

Mitchell et coll. ont publié deux articles (Mitchell et al., 2000a ; 2000b) dans lesquels les capacités de binding étaient évaluées selon une conception américaine de la mémoire de travail. L'objectif de leurs études était de comparer le stockage d'informations séparées à la capacité d'associer ces mêmes informations et de stocker cette nouvelle représentation. Le protocole consistait en la présentation sérielle de 3 dessins représentant des objets familiers, chacun placé dans une des 9 cases d'une grille. Chaque image était présentée durant 1 seconde et un délai de 8 secondes séparait la dernière image du test. Les participants pouvaient avoir à mémoriser uniquement les dessins ou les localisations ou, dans la condition de binding, les positions respectives des 3 dessins présentés. Dans un premier article (Mitchell et al., 2000a), l'objectif était d'utiliser un éventuel effet de l'âge pour mettre le processus de binding en évidence : les auteurs ont comparé les performances de 24 sujets jeunes, âgés de 18 à 21 ans (moyenne : 19,5 ans \pm 0,93), aux performances d'un groupe de 24 sujets âgés de 63 à 85 ans (moyenne : 74,1 ans \pm 2,43). Cette comparaison révèle que le binding mnésique n'est pas un processus automatique mais qu'il entraîne un coût cognitif, coût qui est supporté par les sujets jeunes dont les performances ne décroissent pas d'une condition à l'autre, mais coût

qui entraîne une baisse de performances chez les sujets âgés dans la condition de binding.

3.4. Le binding et la schizophrénie

En ce qui concerne le binding en mémoire à long terme, Rizzo et coll. (1996a) ont étudié les processus d'encodage en mémoire à long terme et ont montré de manière indirecte que les schizophrènes ont des difficultés dans une tâche de mémoire à long terme où un élément principal et son contexte devaient être liés. Dans leur protocole, des participants devaient retenir des mots placés dans une grille de 64 cases sans que leur attention ne soit attirée sur la localisation des mots : les participants mémorisaient intentionnellement les mots mais incidemment les localisations. Dans une épreuve de reconnaissance les participants étaient interrogés sur les mots et/ou sur les localisations. Rizzo et coll. ont montré que les patients schizophrènes avaient, dans une situation de mémoire à long terme, des performances comparables aux sujets témoins quand il s'agissait de reconnaître les mots. Par contre ils ont mis en évidence une perturbation de la mémoire spatiale associative : les patients répondaient quasiment au hasard quand on leur demandait de choisir parmi trois mots celui qui avait été présenté dans une localisation particulière. Ce résultat témoigne de l'absence de lien entre l'information cible, le mot, et son contexte spatial. Dans cette étude, la mémoire spatiale non associative avait été évaluée et semblait préservée chez les patients schizophrènes. Le principal résultat de cette étude était donc que les patients schizophrènes présentent une capacité à lier des informations verbales et spatiales réduite dans une tâche de mémoire à long terme.

A notre connaissance, deux études ont évalué le binding en mémoire de travail dans une population de patients schizophrènes. La première, réalisée par Gold et coll. (2003), utilisait le même paradigme expérimental que Luck et Vogel (1997) et a

montré que les patients schizophrènes avaient des capacités de binding comparables à des sujets témoins. Sans mettre en question la validité de ces résultats, et eu égard aux commentaires qui ont été fait ici sur le paradigme de Luck et Vogel, nous considérons que l'étude de Gold et coll. n'examine pas le binding en mémoire de travail mais plutôt une forme de binding perceptif.

La seconde étude est celle de Leiderman et Strejilevich (2004) qui ont utilisé un paradigme relativement proche de celui de Mitchel et coll. (2000a ; 2000b). Dans une première condition dite "spatiale", les participants devaient mémoriser l'emplacement d'un carré noir affiché sur l'écran d'un ordinateur. Dans une deuxième condition, appelée "objet", les participants devaient mémoriser une figure non géométrique et non familière. Enfin, dans une condition de "double tâche", les participants devaient mémoriser la figure non géométrique et son emplacement. Dans chaque essai, l'item à mémoriser était présenté pendant une seconde et un test de reconnaissance était réalisé après un délai de 5 ou 30 secondes. Dans cette étude les performances des sujets sains étaient meilleures dans la condition "spatiale" que dans la condition "objet" qui n'était pas différente de la condition "double tâche". Autrement dit, cette étude n'a pas mis en évidence un effet de binding dans le groupe de sujets sains. Il est fort probable que ce résultat soit entaché d'un effet plancher majeur puisqu'un seul item devait être mémorisé dans les trois conditions alors que Mitchel et coll. (2000a) en utilisaient 3 et que Prabhakaran et coll. (2000) en ont utilisé 4 pour mettre en évidence un effet de binding. Par ailleurs, aucune mesure du temps de réponse n'a été réalisée alors qu'elle aurait pu permettre de révéler un processus de binding comme le suggère Mitchel et coll. (2000a) ainsi que Prabhakaran et coll. (2000). Enfin, la procédure utilisée pour recueillir les réponses des participants dans la condition "double tâche" (ils devaient se prononcer d'abord sur l'exactitude de la

figure puis sur celle de la localisation) semblait privilégier la mémorisation des figures et de leurs localisations séparément. Par contre cette étude a montré que, quel que soit le délai utilisé, les performances des patients schizophrènes étaient réduites par rapport à celles des sujets sains dans les trois conditions et particulièrement dans la condition de "double tâche". Ce résultat ne peut pas être interprété comme un effet du binding mais plutôt comme un effet lié à la charge mnésique plus importante dans la condition "double tâche" où les participants mémorisent une figure et une localisation.

4. Binding, mémoire de travail et schizophrénie (étude 1)

4.1. Position du problème

En mémoire à long terme, le processus qui consiste à associer les différentes dimensions d'un événement semble perturbé dans la schizophrénie (Rizzo et al., 1996a). En mémoire de travail, le registre visuo-spatial ainsi que de nombreux processus exécutifs sont perturbés dans la schizophrénie. Nous avons voulu poursuivre l'évaluation du fonctionnement de la mémoire de travail qui avait été commencée au laboratoire (Salamé et al., 1998) en nous intéressant spécifiquement au processus de binding.

Mitchell et coll. (2000a) ont suggéré que le paradigme qu'ils ont mis au point pouvait être utilisé pour mettre en évidence un processus de binding en mémoire de travail. Nous avons adapté ce paradigme afin de déterminer si le processus de binding en mémoire de travail pouvait être isolé expérimentalement dans une population adulte, si ce processus était préservé chez les patients schizophrènes et, au cas où il ne le serait pas, quels étaient les mécanismes de la perturbation.

4.2. Hypothèses

L'implication d'un processus exécutif dans la tâche de binding (Mitchell et al., 2000a) serait confirmée si les performances dans les conditions objet et localisation étaient significativement meilleures (en vitesse et nombre d'erreurs) que les performances dans la condition objet-localisation. Concernant spécifiquement les performances des patients schizophrènes, nous faisons deux hypothèses. Selon la première, les performances des patients schizophrènes dans la condition objet-localisation

devraient être réduites par rapport à celle des sujets sains. Par contre, selon une seconde hypothèse, les performances des patients devraient être comparables à celles des sujets sains dans les conditions objet et localisation. Une telle dissociation des performances entre le groupe de sujets sains et le groupe de patients schizophrènes serait en faveur d'une part de l'existence d'un processus spécifique de binding en mémoire de travail et, d'autre part, de sa perturbation chez les patients schizophrènes.

4.3. Matériel et Méthode

4.3.1 Les participants

Cinquante participants ont été sélectionnés pour cette étude, il s'agissait de 25 patients et 25 sujets sains. Le groupe de patients se composait de 7 femmes et 18 hommes (âge moyen : 37,64 ans \pm 1,48 ; niveau d'éducation moyen : 12,64 ans \pm 0,6). Ils répondaient tous aux critères diagnostiques du DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) et aucun n'était hospitalisé ; ils étaient tous issus de la structure de réinsertion du CAT (Centre d'Aide par le Travail) de Strasbourg - Meinau. Aucun d'entre eux n'avait d'antécédents d'alcoolisme, de toxicomanie, d'épilepsie, de traumatisme crânien ou de perturbation mentale de nature organique. Ils étaient tous stabilisés, douze d'entre eux suivaient un traitement aux neuroleptiques atypiques (clozapine, risperidone, amisulpride ou olanzapine) et les treize autres aux neuroleptiques typiques (dose moyenne équivalente : 187 \pm 23 mg de chlorpromazine). En complément de leurs traitements aux neuroleptiques, neuf patients recevaient des antiparkinsoniens (trihexiphenidyle, tropatepine) mais aucun des patients inclus dans l'étude ne prenait de benzodiazépines ou d'antidépresseurs. Les formes cliniques des patients schizophrènes ont été évaluées par un psychiatre

expérimenté. Ce même psychiatre a réalisé des entretiens au cours desquels les échelles d'évaluation clinique SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) (Andreasen, 1982), SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) (Andreasen, 1984) et BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) (Overall et Gorham, 1962) ont été utilisées afin d'évaluer la prédominance d'une symptomatologie positive ou négative (voir tableau 1).

Formes cliniques (N)			Symptômes (Moyennes ± erreurs-types)		
Paranoïde	Résiduels	Déficitaires	BPRS	SAPS	SANS
23	1	1	45,80 ± 2,48	28,52 ± 3,89	28,20 ± 3,97

Tableau 1. Caractéristiques cliniques du groupe de patients schizophrènes

Le groupe 25 de sujets sains quant à lui se composait de 12 femmes et 13 hommes (âge moyen : 36,16 ans ± 0,93 ; niveau d'éducation moyen : 12,92 ans ± 0,46). Aucun sujet contrôle n'avait d'antécédents d'alcoolisme, de consommation de drogue, de pathologies neurologiques ou psychiatriques, et aucun ne suivait de traitement pharmacologique au moment des tests. Les deux groupes de sujets étaient comparables en âge et en niveau d'éducation. Le QI mesuré à l'aide d'une forme abrégée (Silverstein, 1982) de la WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) (Wechsler, 1997) était également comparable chez les deux groupes (patients : 96,69 ± 3,07; témoins : 97,60 ± 1,72) ($t_{48} < 1$ pour les trois comparaisons). Il y avait significativement plus d'hommes que de femmes dans le groupe de patients ($X^2 = 4,84$; $p < 0,05$).

Conformément à la loi du 20 décembre 1988 (loi 88-1138), relative à la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale, cette étude a obtenu l'avis

favorable du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) de Strasbourg-1 auquel elle a été soumise. Tous les participants ont reçu une notice explicite d'information sur le contenu de l'étude, ils ont signé un consentement éclairé (voir annexe) et ont été indemnisés pour leur participation.

4.3.2 Procédure générale

L'ensemble des épreuves cognitives comprises dans cette étude a été réalisé en deux séances expérimentales ayant chacune une durée variant entre 70 et 90 min et espacées d'un minimum de 24 heures. La première séance comprenait l'accueil des participants qui consistait en la présentation d'ensemble de l'étude à travers une notice d'information détaillée et la signature d'un consentement libre et éclairé. Après des explications adaptées à chaque participant, les participants étaient soumis à la tâche de binding puis au WCST (Nelson, 1976). Des épreuves additionnelles ont été réalisées au cours de la deuxième séance. Il s'agissait d'une mesure du quotient intellectuel (QI) réalisée à l'aide du Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-R) abrégée (Silverstein, 1982), d'une mesure d'empan de motifs (Della Sala et al., 1997), et d'une mesure de la vitesse d'articulation (Baddeley et al., 1975). Une tâche de raisonnement logique ainsi qu'une tâche de mémorisation spatiale complétaient cette dernière séance. Dans la mesure où ces deux dernières épreuves répondaient à des objectifs différents de ceux développés dans ce travail, les résultats auxquels elles ont conduit ne seront pas détaillés ici. L'ordre dans lequel les épreuves ont été réalisées a été le même pour tous les participants et se justifiait notamment par la durée longue et incompressible de la tâche de binding.

4.3.3 Tâche de binding

4.3.3.1. Méthode

La tâche de binding utilisée dans cette première étude a été empruntée à Mitchell et al. (2000a) puis adaptée. Elle comprenait une longue séquence d'essais successifs. Dans un essai (figure 3), trois grilles comprenant 3 x 3 cases, de 7 cm² chacune, apparaissaient successivement sur l'écran d'un ordinateur (Macintosh LC 475), pendant 1 s. Dans chaque grille, un dessin d'objet monochrome (Snodgrass, Vanderwart, 1980) était présenté dans l'une des 8 cases entourant la case centrale. Un essai comprenait les présentations successives de trois dessins d'objets familiers différents, dans des couleurs différentes et dans trois localisations différentes. Des jeux de huit objets (une poupée, un divan, un fer à repasser, une cloche, une chaise, un avion, un sifflet et une bouteille) et de huit couleurs (rouge, jaune, vert, bleu, rose, brun, mauve et orange) étaient disponibles. Les participants étaient informés, dès le début du test, qu'ils ne seraient pas interrogés sur la couleur : cette information non-pertinente servait essentiellement à mieux distinguer la période de présentation de la période de test où les items test étaient présentés en noir et blanc. La présentation de la troisième grille était suivie d'un délai de 8 s de rétention au cours duquel l'écran restait blanc, et qui se terminait par l'affichage du mot 'TEST'.

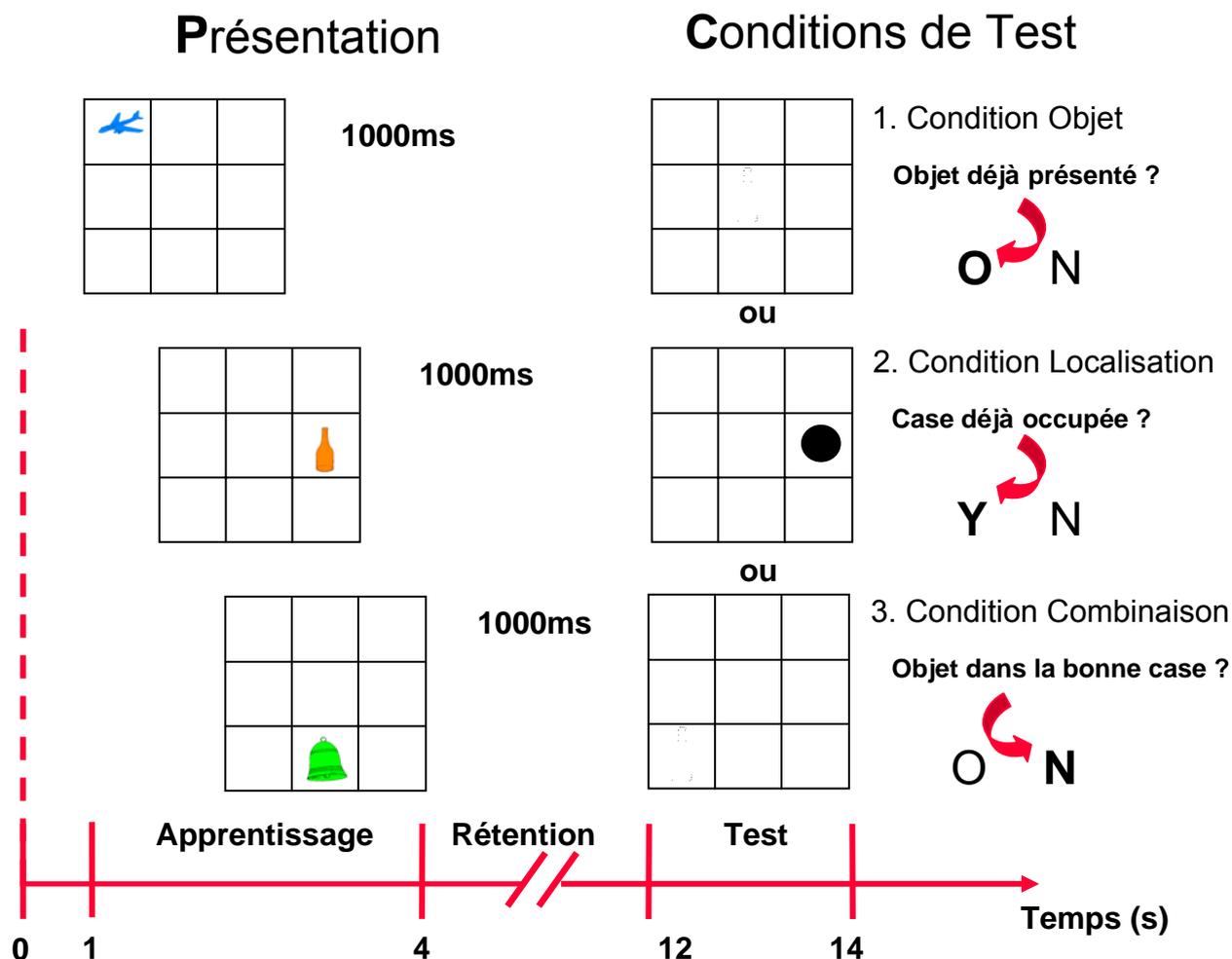


Figure 3. Représentation graphique de la tâche de binding

Trois conditions de test étaient comprises dans cette tâche. Dans une première condition, 'Objet' (O), le participant devait uniquement retenir les trois objets qui lui étaient présentés au cours de l'essai sans prêter attention à leurs localisations, c'est-à-dire les cases qu'ils occupaient dans la grille. Au moment du test, l'image d'un objet, dessiné en noir et blanc, était présentée dans la case centrale, et le sujet devait décider si cet objet lui avait été présenté au cours de l'essai. Dans une autre condition, 'Localisation' (L), le sujet devait retenir les trois cases de la grille dans lesquelles des objets avaient été présentés sans chercher à mémoriser les objets

eux-mêmes. La case centrale était réservée au test dans la condition O et n'était jamais utilisée dans la condition L. Au moment du test, un gros point noir était affiché dans une des huit cases entourant le centre et le sujet devait décider si cette case avait été occupée par un objet au cours de l'essai. Enfin, dans une condition 'Combinaison' (C), le sujet devait retenir les trois objets ainsi que leurs localisations respectives dans la grille lors de la présentation. En d'autres termes, le sujet devait lier ou combiner, l'objet et sa localisation pour en faire une paire. Au moment du test, un objet était présenté dans une case de la grille, et le sujet devait décider si cet objet avait été présenté précisément dans cette même case. Dès le début de chaque essai, un message sur l'écran indiquait la nature de la condition expérimentale.

Chaque condition comprenait un nombre égal de cibles et de distracteurs. Dans la condition O, un distracteur était un objet qui n'avait pas été présenté au cours de l'essai et qui était donc nouveau. Dans la condition L, un distracteur était une case qui n'avait pas été occupée pendant l'essai en cours. Enfin, dans la condition C, un distracteur consistait en un ré appariement entre un objet présenté et une case occupée au cours de l'essai ; autrement dit, un objet était placé dans une case qui était occupée par un autre objet.

4.3.3.2. Protocole expérimental

Une session d'entraînement commençait par une description détaillée de la tâche et des instructions associées à chaque condition de test. Suivait une démonstration manuelle et interactive à l'aide de trois magnets et d'une grille de 3 x 3 cases imprimée sur une feuille de papier. Cette étape servait à apporter des informations additionnelles et à s'assurer que les participants avaient saisi l'ensemble de la tâche. Puis la version informatisée de la tâche était utilisée en commençant par la condition O où 2 essais avec des cibles étaient suivis de deux essais avec des distracteurs.

Après une courte pause cette procédure était répétée pour les conditions L puis C. Tous les participants ont effectué, dans cet ordre, les mêmes essais dans les trois conditions. A la fin de la session d'entraînement, tous avaient atteint 100 % de réussite.

Au cours du test, tout comme au cours de l'entraînement, le délai de réponse était de 4 s durant lequel une cible ou un distracteur restait visible pendant les 2 premières secondes. Les sujets droitiers devaient reconnaître les cibles et appuyer avec leur index sur la touche J (D pour les gauchers) du clavier pour répondre OUI ou rejeter les distracteurs et appuyer sur la touche I avec leur majeur (Z pour les gauchers) pour répondre NON. Ils avaient la consigne de répondre le plus rapidement possible et sans erreur : la vitesse et la précision des réponses étaient enregistrées par l'ordinateur.

Les conditions étaient présentées en blocs de 12 essais successifs, suivis d'une courte pause destinée à signaler au sujet le passage à une autre condition et à en réexpliquer le contenu. Chaque condition était réalisée à trois reprises et l'ordre de succession des conditions était pseudo aléatoire de sorte que la tâche ne débutait jamais avec la condition C et une même condition ne se répétait jamais. Un total de 108 essais (3 conditions x 3 blocs x 12 essais) était ainsi réalisé par chaque participant.

4.3.4 Modèle d'analyse

Les essais ayant servi à l'entraînement des participants n'ont pas été pris en compte dans les analyses statistiques qui ont été réalisées à l'aide du logiciel BMDP 7.0. Un modèle d'analyse de la variance par mesures répétées a été utilisé et incluait le groupe (témoins vs patients schizophrènes) comme facteur between et la condition (O vs L vs C) ainsi que le type de stimulus (cibles vs distracteurs) comme facteurs

within. Le test "t" de Student et le Newman-Keul's (NK) ont été utilisés respectivement pour comparer les paires de valeurs et pour les comparaisons multiples. Les corrections de Greenhouse-Geisser ont été appliquées dans les comparaisons multiples. Dans toutes les analyses, le seuil de significativité était fixé à 0.05.

4.4. Résultats

4.4.1 Analyse de la précision

Les scores relatifs à la précision des réponses ont été convertis selon les index de la théorie de la détection du signal (TDS) (Stanislav et Todorrov, 1999). Deux index ont été retenus : H qui représente le taux de détection correcte et FA qui correspond à la détection abusive des distracteurs ou encore au fait qu'un sujet signale comme ayant été présenté, un stimulus qui ne l'était pas. Pratiquement c'est l'index H-FA qui a été retenu pour exprimer les détections correctes. Les taux de H, de FA et de H-FA sont reportés dans le tableau 2.

	N	H			FA			H-FA		
		O	L	C	O	L	C	O	L	C
CONT	25	0,95 ±0,01	0,95 ±0,01	0,93 ±0,01	0,04 ±0,01	0,03 ±0,01	0,05 ±0,01	0,91 ±0,01	0,92 ±0,01	0,88 ±0,01
SCZ	25	0,88 ±0,02	0,90 ±0,02	0,85 ±0,03	0,07 ±0,01	0,06 ±0,01	0,16 ±0,03	0,81 ±0,03	0,84 ±0,03	0,69 ±0,06
SCZ	19	0,93 ±0,02	0,93 ±0,01	0,91 ±0,03	0,04 ±0,01	0,04 ±0,01	0,11 ±0,02	0,89 ±0,01	0,89 ±0,01	0,80 ±0,05

Tableau 2. Moyennes et erreurs standards des taux de H, FA et H-FA dans chacune des conditions expérimentales pour les 25 sujets contrôles et les 25 patients schizophrènes. Voir le texte pour ce qui concerne les 19 patients schizophrènes.

4.4.1.1. Analyse du taux de H-FA

L'analyse du taux de H-FA a montré un effet significatif global du facteur condition ($F_{2,96} = 13,15$; $p < 0,01$), du facteur groupe ($F_{1,48} = 11,38$; $p < 0,01$) et l'interaction condition x groupe était également significative ($F_{2,96} = 4,45$; $p < 0,03$ après correction de Greenhouse-Geisser). Cette interaction a alors conduit à examiner séparément les performances de chacun des deux groupes. Dans le groupe de sujets témoins, le test de N-K a révélé que le taux de H-FA était significativement réduit dans la condition C comparée à la condition L ($p < 0,05$) mais non au regard de la condition O ($p > 0,05$), ces deux dernières ne différant pas entre elles ($p > 0,05$).

Chez les patients schizophrènes, le test N-K a montré que le taux de H-FA dans la condition C était significativement moins élevé ($p < 0,05$) que dans chacune des deux conditions L et O qui ne différaient pas entre elles ($p > 0,05$).

Enfin des tests "t" ont comparé les performances des deux groupes dans chaque condition. Ils ont montré que les taux de H-FA étaient réduits chez les patients comparés aux sujets témoins dans chaque condition expérimentale.

4.4.1.2. Analyse du taux de FA

L'analyse du taux de FA a montré un effet significatif global du facteur condition ($F_{2,96} = 15,46$; $p < 0,01$), du facteur groupe ($F_{1,48} = 9,42$; $p < 0,01$). L'interaction condition x groupe était également significative ($F_{2,96} = 7,01$; $p < 0,01$ après correction de Greenhouse-Geisser). Les performances de chacun des deux groupes ont été examinées séparément. Dans le groupe de sujets témoins, le test de N-K a révélé que le taux de FA était significativement plus élevé dans la condition C comparée à la condition L ($p < 0,05$). La condition C ne se différenciait pas de la condition O ($p > 0,05$), tout comme les conditions L et O entre elles ($p > 0,05$).

Chez les patients schizophrènes, le test N-K a montré que le taux de FA dans la condition C était significativement plus élevé ($p < 0,05$) que dans chacune des deux conditions L et O qui ne différaient pas entre elles ($p > 0,05$).

Enfin, des tests "t" ont comparé les performances des deux groupes dans chaque condition. Ils ont montré que les taux de FA étaient plus élevés chez les patients que chez les témoins dans chaque condition expérimentale, la différence étant plus marquée dans la condition C.

4.4.1.3. Analyses complémentaires

De chacune des analyses de H-FA et de FA il était apparu que les performances des patients schizophrènes étaient systématiquement inférieures à celles des sujets témoins, suggérant un déficit généralisé et non un déficit spécifique de binding. Cependant, il n'est pas exclu que les résultats de certains patients très peu performants aient pu creuser l'écart entre les deux groupes, en particulier dans les conditions O et L.

Nous avons mis au point une procédure particulière destinée à détecter les patients peu performants dans les conditions O et L en prenant en compte séparément les scores de H-FA et de FA.

Cette procédure a consisté à scruter les données individuelles des patients dans les deux conditions O et L et à exclure celles qui se situaient à moins de 3 écarts type par rapport à la moyenne de ces deux conditions chez les sujets témoins.

4.4.1.3.1. Analyse complémentaire portant sur le taux de H-FA

Les données de 6 patients répondant au critère fixé ont été temporairement exclues. Une première ANOVA portant sur les données de 19 patients et 25 sujets témoins a comparé les deux groupes en O et en L uniquement. Elle a révélé un effet significatif du facteur condition ($F_{1,42} = 5,13$; $p < 0,03$). L'effet groupe n'était pas significatif ($F_{1,42}$

= 2,51 ; $p > 0,13$) et l'interaction condition x groupe était également non significative ($F_{1,42} = 1,26$; $p > 0,05$).

Cette analyse ayant ainsi montré des performances égalisées entre les deux groupes, une analyse complémentaire a inclus la condition C. Les résultats ont montré un effet non significatif du facteur groupe ($F_{1,42} = 3,25$; $p > 0,08$) un effet significatif du facteur condition ($F_{2,84} = 9,50$; $p < 0,01$) et l'interaction condition x groupe n'était pas significative ($F_{2,84} = 2,02$; $p > 0,05$).

Il apparaît ainsi que l'exclusion des données des 6 patients a éliminé la différence entre groupes et l'interaction condition x groupe pour ce qui concerne l'index H-FA.

4.4.1.3.2. Analyse complémentaire portant sur le taux de FA

L'ANOVA portant sur les données de 19 patients et 25 sujets témoins a, dans un premier temps, comparé les deux groupes en O et en L uniquement. Elle a révélé que les effets des facteurs condition ($F_{1,42} = 2,36$; $p > 0,05$), et groupe n'étaient pas significatifs ($F_{1,42} = 1,38$; $p > 0,05$), pas plus que ne l'était l'interaction condition x groupe ($F_{1,42} = 2,20$; $p > 0,05$). Comme pour l'analyse du taux de H-FA, une analyse complémentaire a inclus la condition C. Les résultats ont montré un effet significatif du facteur groupe ($F_{1,42} = 5,70$; $p < 0,03$) ainsi que du facteur condition ($F_{2,84} = 13,86$; $p < 0,01$) et l'interaction condition x groupe était significative ($F_{2,84} = 4,47$; $p < 0,04$). La figure 4 illustre ces résultats.

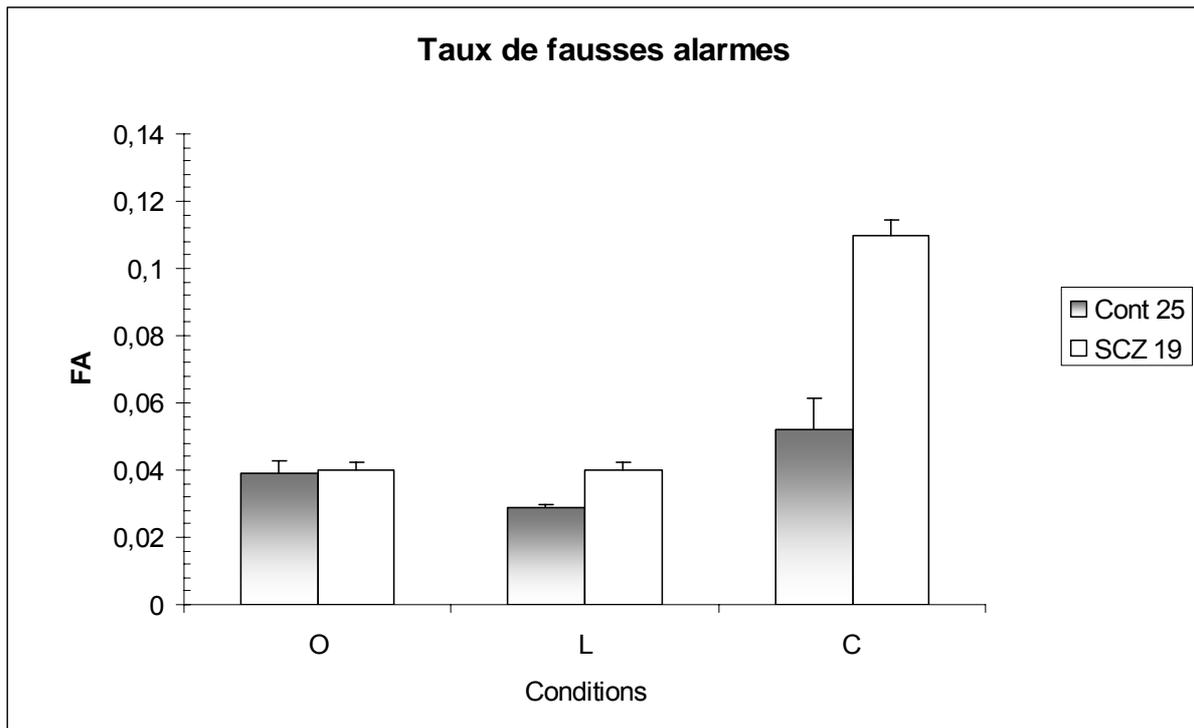


Figure 4. Taux de fausses alarmes en fonction des conditions de test pour chaque groupe (19 patients schizophrènes et 25 sujets contrôles).

Ces résultats montrent que malgré l'égalisation des performances des deux groupes en O et en L, les patients schizophrènes ont continué d'afficher des taux de FA supérieurs à ceux des sujets témoins dans la condition C. Autrement dit, le déficit observé dans la condition C ne peut pas être attribué à une contribution particulièrement élevée de patients très peu performants mais concerne bien tout l'échantillon de patients étudié.

4.4.2 Analyse de la vitesse de réponse

L'analyse de la vitesse de réponse a uniquement porté sur les temps des réponses correctes (TRC). Les TRC des deux groupes pour les cibles et les distracteurs sont représentés dans la figure 5.

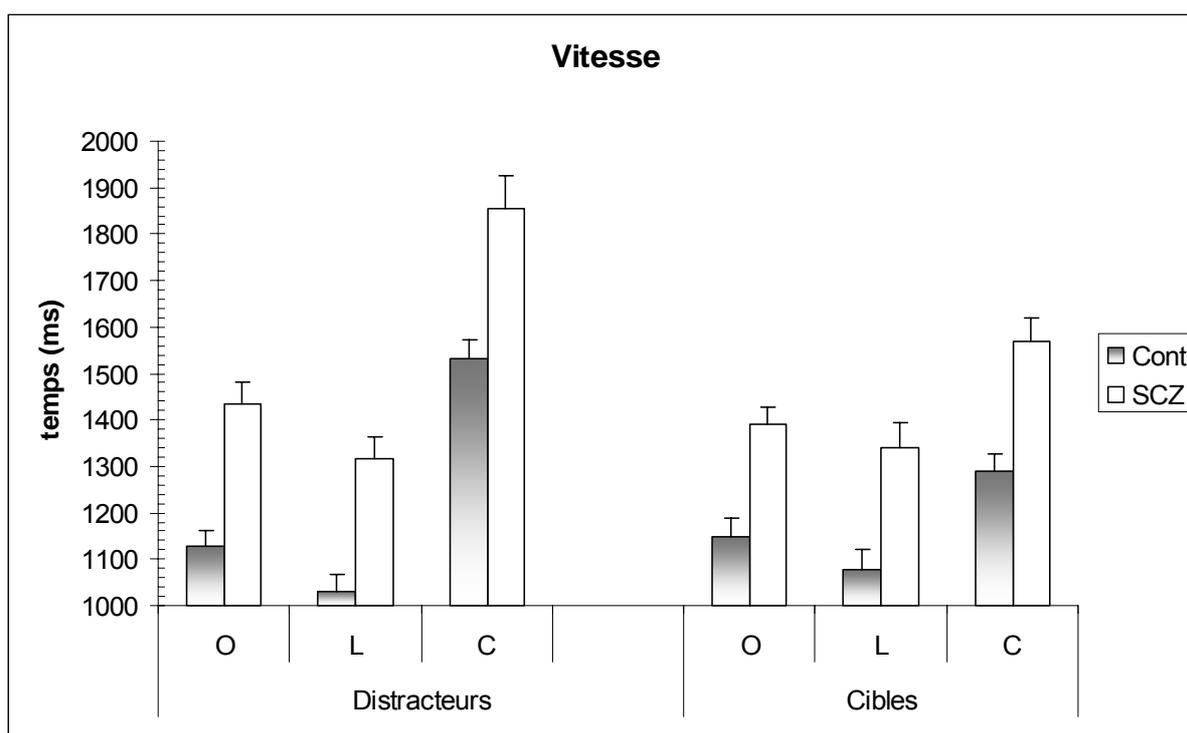


Figure 5. Temps des réponses correctes en fonction des conditions de test et du type de stimulus pour chaque groupe.

Cette figure conduit à trois observations principales : 1) les patients sont plus lents que les témoins, indépendamment de la condition et du type de stimulus ; 2) les TRC sont globalement supérieurs dans la condition C que dans les deux autres conditions ; 3) dans les deux groupes, les TRC sont plus longs pour les réponses aux distracteurs que pour les réponses aux cibles dans la condition de combinaison. Ces trois observations ont été confirmées par l'ANOVA.

Une analyse des TRC a été menée incluant les facteurs groupe, condition et type de stimulus. Elle a montré un effet significatif du facteur groupe ($F_{1,48} = 25,31$; $p < 0,01$), les patients étant plus lents que les sujets témoins. L'ANOVA a révélé un effet significatif du facteur condition ($F_{2,96} = 192,78$; $p < 0,01$), et le test de N-K a révélé que les trois conditions étaient significativement différentes les unes des autres : les TRC les plus courts étaient mesurés dans la condition L, les plus longs dans la condition C alors que les TRC pour la condition O étaient intermédiaires. Il y avait par ailleurs un effet du type de stimulus, le rejet correct des distracteurs demandant plus de temps que la détection correcte des cibles ($F_{1,48} = 19,05$; $p < 0,01$). L'interaction entre les facteurs condition et type d'item était significative ($F_{2,96} = 46,1$; $p < 0,01$).

Une analyse complémentaire a montré que les TRC aux cibles n'étaient pas différents des TRC pour les distracteurs dans les conditions O et L ($F_{1,48} < 1$ dans chaque cas) mais qu'ils l'étaient dans la condition C ($F_{1,48} = 19,34$; $p < 0,01$). Ainsi le rejet correct des distracteurs nécessitait plus de temps que la détection correcte des cibles, précisément dans la condition C où le binding était nécessaire, et ce, dans les deux groupes. Enfin les interactions groupe x condition, groupe x type de stimulus et groupe x condition x type de stimulus n'étaient pas significatives.

4.4.3 Analyses additionnelles

Dans la mesure où tous les patients suivaient un traitement incluant des neuroleptiques, un nombre d'analyses additionnelles visant à vérifier si le traitement neuroleptique avait pu induire un biais dans les résultats a été mené. Les patients schizophrènes ont été répartis en deux groupes selon que leur traitement comprenait des neuroleptiques typiques ou atypiques. Des tests "t" de Student ont été utilisés pour comparer, entre ces deux groupes, des variables telles que l'âge, le niveau d'éducation, le QI, les TRC aux distracteurs et aux cibles et le taux de FA dans

chaque condition. Aucune de ces analyses n'a révélé de différence entre les deux sous-groupes de patients, indiquant que le niveau global de performance des patients schizophrènes n'était sans doute pas influencé par la nature de leur traitement antipsychotique.

Une autre série d'analyses a examiné d'éventuelles corrélations entre les scores de BPRS, de SANS et de SAPS d'une part et ceux de précision et de vitesse dans la tâche de binding d'autre part. Les résultats ont montré que seuls les scores de SANS étaient significativement corrélés avec les TRC dans les conditions O et L ($r = 0,412$ et $0,408$; $df = 23$; $p < 0,04$ respectivement) mais pas dans la condition C.

Enfin, dans la mesure où les effectifs de l'étude comprenaient plus de femmes que d'hommes, particulièrement dans le groupe de patients schizophrènes, une dernière analyse a consisté à évaluer l'effet du sexe sur les performances en intégrant ce facteur comme co-variable. L'analyse du taux de FA montrait toujours un effet significatif du facteur groupe après ajustement par le facteur sexe ($F_{1,41} = 4,13$; $p < 0,05$) qui était lui même non significatif ($F_{1,41} = 3,13$; $p > 0,05$). Ce résultat indiquait que la différence entre les groupes, notamment pour le taux de FA n'était pas affectée par la parité homme femme dans les groupes.

4.5. Discussion de la première étude

Cette première étude poursuivait un double objectif : l'un était de vérifier l'existence d'un processus de binding en mémoire de travail, et l'autre, d'évaluer le fonctionnement de ce processus chez les patients schizophrènes dont on sait qu'ils présentent des performances réduites relatives notamment à la mémoire visuo-spatiale et à certains aspects du fonctionnement exécutif (Aleman et al., 1999 ; Heinrich & Zakzanis, 1998 pour des revues). Dans ce but, nous avons utilisé une tâche de binding objet-localisation, initialement mise au point par Mitchell et al.

(2000a), dont les paramètres étaient censés refléter la mise en œuvre d'opérations de la mémoire de travail dans ses caractéristiques principales que sont le stockage et la manipulation d'un nombre limité d'informations temporaires. L'analyse des résultats selon les index de H-FA et de FA a montré dans chaque cas un effet groupe et un effet condition, tandis que l'interaction entre ces deux facteurs n'était significative que dans l'analyse des FA. Cette interaction est importante car elle est issue de l'analyse d'un index privilégié de la Théorie de Détection du Signal qui éclaire la mise en jeu d'un processus de binding.

En effet, les index H et H-FA renseignent à la fois sur les réponses correctes aux essais cibles et sur les détections correctes des distracteurs. Dans la condition qui nous intéresse plus particulièrement au regard du processus de binding, aucun de ces deux index ne renseigne précisément sur l'engagement effectif de ce processus. Détecter correctement une cible tout comme rejeter correctement un distracteur peut être réalisé sans difficulté majeure sur la base d'une rétention des éléments isolés. Un participant peut répondre OUI à une cible alors qu'il ne se souvient que des deux termes séparément, sa réponse reste correcte. Par contre, pour ne pas détecter à tort un distracteur il devra non seulement se souvenir des éléments isolés, mais également des liens spécifiques qui unissent chaque paire objet-localisation, car dans un distracteur, seul ce lien est faux, les éléments pris séparément sont corrects. C'est précisément par le biais de l'analyse des FA, qui indiquent ces défauts de liens, que l'efficacité de la mise en jeu d'un processus de binding peut être directement évaluée. Dans chaque groupe, une augmentation du taux de FA a été observée.

Chez les sujets témoins, elle s'est traduite par une différence significative entre C et L, mais non entre C et O. A lui seul, ce résultat répond déjà au premier objectif poursuivi. Il montre que la tâche utilisée reflète bien la mise en jeu d'un processus de

binding dans une situation de reconnaissance en mémoire de travail, bien que cette tâche ne requiert que la rétention de trois paires d'objet-localisation pendant un court délai de 8 s. Si un grand nombre d'études a porté sur la rétention d'items verbaux (chiffres, lettres ou mots) ou spatiaux (blocs de Corsi, mouvements, orientations) (voir Baddeley, 1986 pour une revue), presque aucune étude n'avait considéré la rétention d'items multimodaux simultanés, à l'exception de celle de Mitchell et al. (2000a) menée chez le sujet âgé sain et entreprise en référence à une conception de la mémoire de travail (p. ex., Johnson et Hirst, 1993) assez différente de celle de Baddeley (Baddeley, 1986, 1992, 2000 ; Baddeley et Hitch, 1974) à laquelle notre travail se réfère. L'analyse des TR corrects ajoute un élément important à ce premier résultat en montrant que les TR étaient plus longs en C que dans l'une ou l'autre condition O et L d'une part, et d'autre part, que les TR de rejet correct des distracteurs étaient significativement plus longs que ceux de détection des cibles. Ce résultat indique ainsi que les opérations de binding d'éléments isolés en un ensemble cohérent, même temporairement, ont un coût attentionnel supérieur à celui de la rétention d'items isolés. Un tel coût est également mis en exergue dans des études consacrées au binding perceptif visuel et en mémoire à court terme et caractérisées par des durées très brèves de présentation (100 à 150 ms) et un test de reconnaissance très légèrement différé (Wheeler et Treisman, 2002). Le coût attentionnel indique que le processus de binding perceptif est loin d'être automatique et se déroule vraisemblablement dans un champ attentionnel pré-conscient. Les TR allongés observés dans cette étude permettent d'étendre pleinement cette observation à la mémoire de travail. L'association du coût attentionnel et du taux de fausses alarmes, tous deux élevés dans la seule condition C de combinaison

suggérerait que le processus de binding en mémoire de travail serait de nature exécutive.

Chez les patients schizophrènes, non seulement le taux de FA était plus élevé en C que dans chacune des conditions O et L, mais de plus, cette augmentation était disproportionnée par rapport à celle observée chez les sujets témoins. Des allongements de TR plus importants que ceux observés chez ces derniers ont été observés tout en restant proportionnés (absence d'interaction groupe x condition). L'ensemble de ces résultats suggère un défaut de binding en mémoire de travail chez les patients schizophrènes.

Cependant, nos résultats s'opposent à ceux de Gold et al. (2003) qui ont évalué la rétention des caractéristiques de couleur et d'orientation séparément ou en combinaison en utilisant un paradigme comparable à celui de Luck et Vogel (1997). Les résultats de Gold et al. (2003) n'ont pas montré de différence entre les performances de sujets sains et de patients schizophrènes, conduisant ces auteurs à la conclusion que le processus de binding en mémoire de travail chez les patients schizophrènes était préservé. Néanmoins la propension du paradigme de Luck et Vogel (1997) adopté par Gold et al. (2003) à évaluer en réalité le processus de binding a été discutée plus haut et, quel que soit l'intérêt des résultats de Gold et al. (2003), ils ne sauraient être confrontés aux nôtres, étant issus de l'utilisation de procédures de visées différentes.

Avant d'aller plus loin dans l'évaluation des implications de nos résultats, certaines objections à leur encontre mériteraient d'être examinées.

Une objection potentielle concernerait l'effet facilitateur, ou au contraire, amnésiant des antipsychotiques sur les fonctions cognitives. L'analyse complémentaire qui a été menée en incluant les facteurs groupe, condition et traitement a révélé que l'effet

du traitement des patients n'était pas significatif. Ce résultat va pleinement dans le sens d'une méta-analyse récente qui a montré que les dysfonctionnements mnésiques dans la schizophrénie ne s'expliquaient pas par le traitement antipsychotique des patients (Aleman et al., 1999).

Une autre serait que, en révélant des taux de reconnaissance réduits comparés à ceux des sujets témoins dans chacune des conditions O, L, et C de la tâche étudiée, les réductions de performance des patients schizophrènes pourraient être artéfactuelles et ne refléter qu'un déficit généralisé, aggravé par les résultats de patients particulièrement peu performants. Dès lors, il n'y aurait nul besoin de dénoncer un déficit spécifique au processus de binding chez ces patients. En réalité, même si cette objection devait s'appuyer sur les résultats des analyses de H-FA qui n'ont pas montré d'interaction significative groupe x condition, elle ne tient plus dès lors que l'analyse complémentaire des FA menée sur le groupe réduit de 19 patients est prise en considération. Cette analyse a montré que les taux de FA des patients dans la condition C étaient toujours supérieurs à ceux des sujets témoins, même après que les performances des deux groupes de patients et de sujets témoins ont été égalisées dans les conditions O et L. L'augmentation disproportionnée du taux de FA chez les patients dans la condition C ne saurait ainsi refléter un déficit généralisé mais indique bien une difficulté spécifique.

Une autre objection consisterait à considérer que les trois conditions de test n'exposaient pas les patients à un niveau comparable de difficulté. Autrement dit, les patients feraient moins bien dans la condition C que dans les conditions O et L parce que C est plus difficile, et leurs performances réduites refléteraient cette plus grande difficulté de la tâche (Chapman et Chapman, 1978). Le seul moyen a priori de vérifier (et de contrer éventuellement) le bien-fondé d'une telle objection serait de comparer

les performances des patients dans deux conditions de la tâche ne différant que par leur niveau de difficulté. Le problème est précisément celui de la manière de laquelle la difficulté pourrait être manipulée. Les résultats ont montré que lorsque le binding n'était pas requis, les patients arrivaient sans peine à retenir 3 objets ou 3 localisations, montrant que ce nombre d'items se situe dans les limites de leurs capacités mnésiques. Si l'on devait considérer que la tâche était devenue plus difficile parce que les participants devaient retenir des paires objet-localisation, alors la question serait de savoir si la rétention de trois paires est plus ardue que celle de 3 objets ou 3 localisations isolés. L'idée que la rétention de 3 objets ET de 3 localisations équivaudrait à la rétention de 6 items n'est pas tenable ; ce ne serait le cas que si l'objet n'est pas lié à la localisation. Le concept même de binding de plusieurs éléments visuels en une seule unité renvoie à l'idée plus générale de « chunking » déjà proposée par Miller en 1956, selon laquelle l'utilisation de méthodes de groupage et d'organisation de l'information conduit à réunir de plus en plus de bits d'information aboutissant à une entité unique (Miller, 1956). Ce qui souligne l'importance de la création d'un lien spécifique entre deux ou même plusieurs items, et c'est précisément la propension des participants à créer de tels liens qui est examinée dans la tâche de binding. La notion de difficulté est inhérente à la tâche, elle ne peut pas en être dissociée. Si les patients éprouvent une difficulté à créer 3 paires d'objet-localisation, comme dans la condition C, c'est parce que la tâche implique un processus supplémentaire non compris dans les autres conditions, et ce sont là ou les raisons de la perturbation de ce processus d'établissement de liens spécifiques qui devraient être recherchées.

Enfin, l'absence de différence significative de QI entre les patients schizophrènes et les sujets témoins mériterait d'être considérée. En effet, les QI des patients

schizophrènes sont généralement inférieurs à ceux des sujets témoins, ce qui n'est pas le cas dans notre étude. Il est possible que nos patients ayant été exclusivement recrutés dans un Centre d'Aide par le Travail pour cette étude aient constitué un groupe atypique, bénéficiant à la fois d'une scolarité poussée - niveau bac ou équivalent - et d'un degré élevé de socialisation. Cependant, l'élément remarquable est que l'absence de différence de QI entre les patients et les sujets témoins, couplée à un déficit spécifique de binding en mémoire de travail concourent au rejet d'une interprétation de la réduction des performances de binding en mémoire de travail traduisant un déficit cognitif généralisé.

En résumé, les résultats obtenus dans le groupe de sujets témoins semblent confirmer l'existence d'un processus exécutif de binding en mémoire de travail. Par ailleurs, l'ensemble des résultats obtenus semble en faveur d'un déficit de ce processus de binding en mémoire de travail chez les patients schizophrènes, déficit qui peut être mis en parallèle à celui observé par Rizzo et coll. en mémoire à long terme (1996a ; 1996b). La continuité entre le binding en mémoire de travail et en mémoire à long terme ne faisait pas partie des objectifs de ce travail mais constitue sans doute un axe de recherche très important pour comprendre, de manière générale, les relations entre la mémoire de travail et la mémoire à long terme et, plus particulièrement, le rôle éventuel du binding en mémoire de travail dans la constitution de la mémoire autobiographique.

5. Le binding et les composantes du modèle de Baddeley

(étude 2)

5.1. Position du problème

L'étude précédente a soulevé deux types de questions. Le premier est de nature théorique. Si la manipulation qui aboutit à la création d'un lien objet-localisation est de nature exécutive, quelle peut être la nature du lien lui-même ? Autrement dit comment est codé le lien objet-localisation et quelle composante de la mémoire de travail en assure le stockage. Deux hypothèses peuvent être formulées. La première consiste à dire que, étant donné que le centre exécutif ne comprend pas de capacité de stockage, le lien objet-localisation pourrait être stocké par la boucle phonologique ou le registre visuo-spatial. Cette hypothèse impliquerait que le lien objet-localisation est représenté dans un code classique, verbal ou visuo-spatial, qui peut être pris en charge par un des sous-systèmes. La seconde hypothèse qui peut être faite consiste à dire que le lien objet-localisation est stocké dans un code différent des codes verbal et visuo-spatial. Une hypothèse ainsi formulée conduirait à rechercher la mise en jeu d'un autre système que la boucle phonologique ou le registre visuo-spatial, un système capable de stocker des items multimodaux, un système qui pourrait être le buffer épisodique proposé par Baddeley (2000).

Le second type de questions soulevé par cette étude concerne les patients schizophrènes et la nature précise de la perturbation qui entraîne le déficit de binding. Toutes les composantes de la mémoire de travail sont, à des niveaux différents, perturbées dans la schizophrénie (Keefe, 2000 pour une revue) ; la perturbation d'une de ces composantes est-elle à l'origine du déficit de binding qui a été mis en évidence dans ce travail ? Le moyen adéquat pour déterminer l'implication

relative des différentes composantes de la mémoire de travail dans le déficit de binding observé chez les schizophrènes consiste à utiliser la technique de la suppression sélective. Cette technique consisterait ici à utiliser trois tâches de suppression, chacune d'elle entrant spécifiquement en compétition avec la tâche de binding pour les ressources de la boucle phonologique, du registre visuo-spatial et du centre exécutif. L'analyse des effets spécifiques de chaque tâche de suppression sur la tâche de binding pourrait permettre de mettre en évidence la perturbation élective d'une composante dans le groupe de patients schizophrènes.

5.2. Hypothèses

Une première série de prédictions pouvait être faite dans la mesure où cette deuxième étude est basée sur le même paradigme expérimental que celui utilisé dans la première partie de ce travail. D'abord une baisse des performances dans la condition de combinaison devrait être observée dans les deux groupes en l'absence de toute tâche de suppression. Cette baisse correspondrait à une nouvelle mise en évidence du processus de binding en mémoire de travail. Ensuite, une baisse disproportionnée des performances dans la condition de combinaison devrait être observée dans le groupe de patients schizophrènes, toujours en l'absence de tâche de suppression. Cette baisse disproportionnée illustrerait à nouveau la perturbation du processus de binding dans la schizophrénie. Ces deux résultats correspondraient à une réplication des résultats de la première étude de ce travail.

Concernant les effets respectifs des différentes tâches de suppression, les prédictions suivantes peuvent être faites. Dans la condition objet d'abord, les dessins d'objets familiers peuvent être codés et ensuite stockés dans une forme visuo-spatiale et/ou verbale dans la mesure où ces deux formes sont, *a priori*, également possible. Si le codage de stimuli est de nature visuo-spatiale, une suppression visuo-

spatiale devrait perturber les performances de reconnaissance dans les deux groupes et la perturbation observée chez les patients schizophrènes devrait être plus marquée que celle des sujets sains étant donné le déficit connu des patients schizophrènes pour les tâches visuo-spatiales. Une suppression articulatoire ne devrait pas provoquer d'effet majeur, dans aucun des groupes. Ce profil de résultat serait en faveur d'une implication du registre visuo-spatial de la mémoire de travail indépendamment du processus de binding lui-même. Dans la perspective d'un codage verbal des stimuli, c'est la suppression articulatoire qui devrait causer des perturbations du codage et du stockage des objets présentés visuellement. Ce résultat serait en faveur d'une implication de la boucle phonologique de la mémoire de travail, indépendamment du processus de binding lui-même.

Dans la condition localisation ensuite, un effet perturbant les performances est attendu avec une suppression de nature visuo-spatiale. Cet effet pourrait, une fois de plus, être plus important chez les patients schizophrènes. Par contre, une suppression articulatoire ne devrait affecter les performances dans aucun des deux groupes.

Dans la condition de combinaison enfin, les suppressions articulatoire et visuo-spatiale pourraient toutes deux provoquer une baisse des performances. Mais l'effet le plus marqué est attendu avec la suppression exécutive qui devrait affecter les deux groupes. Concernant des effets spécifiques aux groupes, les trois suppressions pourraient provoquer une perturbation plus importante dans le groupe de patients schizophrènes.

5.3. Matériel et Méthode

5.3.1 Les participants

Un total de 47 participants a pris part à ce protocole. Il s'agissait de 23 patients schizophrènes et 24 sujets témoins appariés pour l'âge et le niveau d'éducation. Un patient a refusé de réaliser la suppression exécutive qu'il estimait trop difficile pour lui, c'est pourquoi toutes les données de ce participant ont été exclues des analyses, réduisant le groupe de patients à 22 sujets. Le groupe de patients se composait finalement de 10 femmes et 12 hommes (âge moyen 37,05 ans \pm 1,58 ; niveau d'éducation 11,64 ans \pm 0,58). Aucun des patients ayant participé à cette étude n'était hospitalisé pendant l'étude ou ne l'avait été au cours des 3 derniers mois ; ils remplissaient tous les critères du DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) pour la schizophrénie selon les examens cliniques réalisés par le psychiatre traitant et un autre clinicien faisant partie de l'équipe de recherche. Aucun patient n'avait d'antécédents de traumatisme crânien, d'épilepsie, de consommation chronique de drogue, de pathologie neurologique ou d'autres pathologies mentales organiques. Les patients étaient pharmacologiquement stabilisés et traités avec des neuroleptiques atypiques pour 13 d'entre eux (clozapine, risperidone, amisulpide ou olanzapine) et des neuroleptiques typiques pour les 9 autres (dose moyenne 190,00 mg \pm 70,41 équivalent chlorpromazine). Sept patients prenaient en plus des antiparkinsoniens (trihexiphenidyle ou tropatepine). Aucun patient n'était traité avec du lithium, des antidépresseurs ou des benzodiazépines. La plupart des patients recrutés pour cette étude faisait partie du Centre d'Aide par le Travail (CAT) de Strasbourg – Meinau. Les autres ont été recrutés par l'intermédiaire de leurs

psychiatres traitants. Le détail des caractéristiques cliniques du groupe de patients schizophrènes est donné dans le tableau 3.

Formes cliniques (N)			Symptômes (Moyennes \pm erreurs-types)		
Paranoïde	Résiduels	Déficitaires	BPRS	SAPS	SANS
19	2	2	38,35 \pm 2,26	22,04 \pm 3,19	24,17 \pm 3,28

Tableau 3. Caractéristiques cliniques du groupe de patients schizophrènes

Le groupe de 24 sujets témoins se composait de 13 femmes et 11 hommes (âge moyen 37,63 ans \pm 0,93 ; niveau d'éducation 12,50 ans \pm 0,29). Aucun des participants recrutés n'avait d'antécédents d'alcoolisme, de toxicomanie, de pathologie psychiatrique ou neurologique avérée et aucun ne suivait de traitement pharmacologique au moment de l'étude. Les deux groupes ne se distinguaient ni par leurs âges ni par leurs niveaux d'éducation ($t_{44} < 1$ dans les deux cas). Toutefois, leurs QI, mesurés à l'aide d'une forme abrégée (Silverstein, 1982) de la WAIS-R (Wechsler, 1997) comprenant de 4 sub-tests (histoires logiques, cubes, arithmétiques et vocabulaire) étaient différents (patients schizophrènes 90,53 \pm 3,03 et groupe contrôle 98,04 \pm 2,13 ; $t_{44} = 2,07$; $p < 0,05$).

Conformément à la loi du 20 décembre 1988 (loi 88-1138), relative à la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale, cette étude a obtenu l'avis favorable du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) de Strasbourg-1 auquel elle a été soumise. Les sujets y ayant participé ont signé un formulaire de consentement éclairé (voir annexes) et ont été indemnisés.

5.3.2 La tâche de binding

La tâche retenue pour cette deuxième étude était celle mise au point par Mitchell et al. (2000a) et déjà utilisée dans la première partie de ce travail. Elle comprenait toujours trois conditions permettant d'une part d'évaluer les capacités de stockage en mémoire de travail pour des informations composées d'une seule caractéristique (condition objet et condition localisation) et d'autre part d'évaluer le processus de binding en mémoire de travail (condition combinaison). Cette deuxième étude a été menée avec le même matériel informatique (Macintosh LC 475) qui a servi à la première. Le paradigme aussi était le même puisque chaque essai commençait par l'affichage d'une consigne indiquant la condition ("objet", "localisation" ou "objet + localisation") pendant 500 ms. Puis trois dessins d'objets familiers étaient successivement présentés dans une case différente d'une grille de 3 X 3 cases durant 1 seconde. A la fin de la présentation, un délai de 8 secondes précédait le test qui était annoncé par l'affichage du mot "Test" sur l'écran de l'ordinateur pendant 500 ms.

5.3.3 Les modalités de suppression

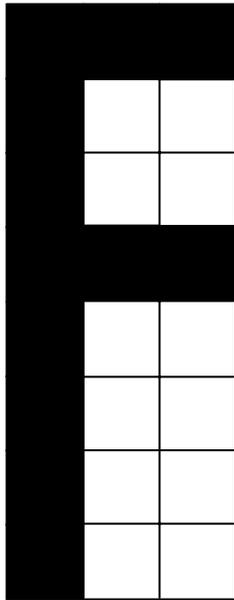
En plus d'une modalité neutre (N) au cours de laquelle les participants observaient le silence en restant immobiles, les modalités de suppression consistaient en une suppression articulatoire, une suppression visuo-spatiale et une suppression exécutive.

5.3.3.1. La suppression articulatoire (AS)

Les participants devaient compter répétitivement de 1 à 4 à voix haute et sans interruption au rythme de 4 chiffres par seconde. Cette procédure, équivalente à celle qui consiste à répéter "blabla ..." est connue pour perturber le fonctionnement de la boucle phonologique (Baddeley et al., 1975).

5.3.3.2. La suppression visuo-spatiale (VS)

La suppression visuo-spatiale consistait à construire l'image mentale d'une lettre de l'alphabet. Les participants devaient imaginer une grille de 3 colonnes et 8 lignes dont toutes les cases étaient blanches. En disant à haute voix "blanc" ou "noir", l'expérimentateur indiquait aux participants comment remplir successivement chaque case de cette grille, ligne par ligne, en commençant en haut à gauche. A la fin de l'énumération de l'expérimentateur qui durait environ 6 secondes, les participants devaient énoncer à voix haute la lettre qu'ils avaient formée mentalement en noir sur fond blanc. Les lettres étaient choisies dans un jeu de 10 qui comportait le A, B, C, D, E, F, H, P, S et le U. Cette procédure, imaginée par Logie et al. (1990) et représentée sur la figure 6, permettait de bloquer sélectivement la composante visuelle du registre visuo-spatial. Les participants recevaient un entraînement spécifique pour cette modalité de suppression.



Cette image mentale correspond à la dictée " Noir, noir, noir, noir, blanc, blanc, noir, blanc, blanc, noir, noir, noir, noir, blanc, blanc, noir, blanc, blanc, noir, blanc, blanc"

Figure 6. Représentation de la suppression visuo-spatiale dans la tâche de binding

5.3.3.3. La suppression exécutive (ES)

La suppression exécutive consistait à compter, à rebours, de 3 en 3 à partir d'un nombre à 3 chiffres indiqué par l'expérimentateur. Le décompte devait être réalisé au rythme de un nouveau nombre toute les secondes. Les participants recevaient un entraînement spécifique pour cette modalité de suppression.

Les participants avaient la consigne de maintenir un rythme constant, comparable à celui atteint lors de l'entraînement, dans la réalisation de chaque tâche de suppression.

5.3.4 Tâches additionnelles

Quatre mesures d'empan ont été réalisées : un empan de chiffre à l'endroit et un à l'envers, un test de Corsi qui mesure l'empan spatial et un empan de motif (Della Sala et al., 1999) destiné à fournir une mesure spécifique de l'empan visuel. Dans chaque épreuve, trois essais étaient présentés pour chaque valeur d'empan et l'épreuve prenait fin lorsque les participants reproduisaient correctement moins de

deux essais pour un empan donné. La dernière valeur d'empan à laquelle un sujet avait réalisé deux essais corrects correspondait à son empan pour l'épreuve.

Une mesure de compréhension du langage était également réalisée. Ce test était une traduction française de l'épreuve originale mise au point par Baddeley et coll. (1992) et qui consistait à vérifier un nombre d'affirmations d'ordre général. Cent affirmations étaient présentées à chaque participant de manière aléatoire, la moitié était correcte (par exemple "les chiens ont quatre pattes") et l'autre moitié fausse (par exemple "les chiens ont des ailes"). Les participants disposaient de 2 minutes pour lire le plus d'affirmations possible et déterminer si elles étaient correctes ou fausses en écrivant la lettre V (pour vrai) ou F (pour faux) à la suite de chaque affirmation. Le nombre d'affirmations correctement jugées ainsi que le nombre d'erreurs et d'omissions réalisées en 2 minutes étaient mesurés pour ce test.

5.3.5 Protocole expérimental

Cette deuxième étude était composée de quatre séances expérimentales. Au cours de la première et avant toute autre chose les participants ont lu une notice d'informations et reçu tous les compléments d'information souhaités. Une première session de la tâche de binding était ensuite réalisée. La deuxième séance commençait par un bref rappel de la tâche de binding et par une nouvelle session de celle-ci. La séance se poursuivait par le test de compréhension du langage. La troisième séance se composait de la dernière session de la tâche de binding, et des tâches d'empan classiques. Enfin, une quatrième séance était entièrement consacrée au bilan neuropsychologique.

La subdivision de la tâche de binding en plusieurs parties et leur répartition en trois sessions différentes espacées de 24 heures au moins étaient principalement destinées à rendre cette tâche, longue et composée de multiples conditions de test

différentes, moins pénible pour les participants. Chaque session de la tâche de binding commençait par des explications détaillées et un entraînement. C'est dans la première session que le temps consacré à ces explications était le plus long. Afin d'expliquer le principe du test et d'insister sur les différences entre les trois conditions O, L et C, on présentait aux participants une reproduction sur papier du matériel expérimental. Quand nous avons la certitude que le principe était acquis, les participants étaient familiarisés avec la structure informatique du test au cours d'un entraînement adapté à chaque participant. Ils étaient ensuite informés qu'ils auraient tantôt à se concentrer exclusivement sur ce test, tantôt une autre tâche à réaliser en même temps ; le contenu de chaque tâche de suppression n'était expliqué qu'au dernier moment pour éviter que les participants ne confondent les consignes liées aux différentes tâches.

Le plan expérimental était le même dans les trois sessions de la tâche de binding. Une session commençait par 12 essais sans suppression suivis de 48 essais avec une suppression et 12 nouveaux essais sans suppression. La modalité de suppression était modifiée à chaque nouvelle session expérimentale selon un ordre contrebalancé entre les participants. Les 12 premiers essais sans suppression étaient composés de 4 essais successifs pour chaque condition O, L et C dont l'ordre était également pseudo contrebalancé entre les participants (aucun participant ne commençait par la condition C). Il en était de même pour les 12 derniers essais sans suppression. Chaque changement de condition était marqué par une pause et la condition à venir était annoncée par l'expérimentateur. Les 48 essais réalisés avec une suppression se composaient de 16 essais successifs pour chaque condition O, L et C dont l'ordre était pseudo contrebalancé entre les participants (aucun participant ne commençait par la condition C). Une pause était accordée tous les 8 essais soit

environ toutes les 5 minutes. Chaque changement de condition était marqué par une pause et la condition à venir était annoncée par l'expérimentateur. Sur l'ensemble des 3 sessions, le nombre total d'essais pour chaque condition O, L et C était donc de 24 dans la modalité N. Pour les autres modalités de suppression, AS, VS et ES, le nombre total d'essais pour chaque condition O, L et C était de 16. Une représentation de cette procédure est proposée dans la figure 7.

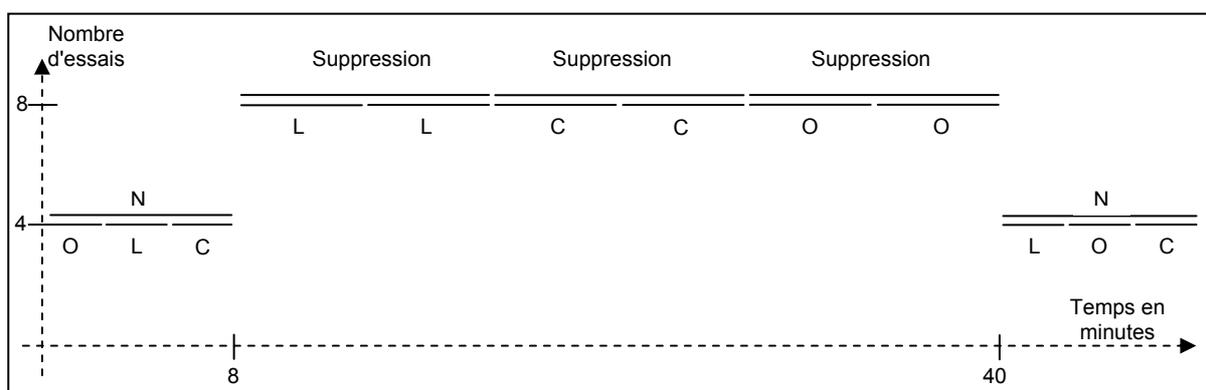


Figure 7. Déroulement temporel de la tâche de binding 2. L'ordre des conditions O, L et C était contrebalancé.

Dans les trois conditions de suppression AS, VS et ES, les participants devaient commencer la tâche de suppression dès l'apparition de la consigne "objet", "localisation" ou "objet + localisation" et devaient cesser toute activité interférente au moment où le mot "test" apparaissait à l'écran. Ils devaient alors donner le plus vite possible et sans faire d'erreur leur réponse au test principal en appuyant sur une touche du clavier : les droitiers (gauchers) utilisaient le J (D) pour dire oui et le I (Z) pour dire non. Dans la modalité de suppression VS, qui consistait à construire l'image mentale d'une lettre, les participants devaient énoncer la lettre imaginée avant de donner leur réponse au test principal. Les performances des participants

dans les tâches de suppression étaient contrôlées par l'expérimentateur mais aucune mesure quantitative n'a été réalisée.

5.3.6 Modèle d'analyse

Les essais pratiqués durant l'apprentissage n'ont pas été pris en compte dans cette analyse qui a été réalisée avec le logiciel de statistique BMDP 7.0.

Dans la tâche de binding, l'analyse de la précision était basée sur la variable d' . Avant de calculer les scores de d' , les proportions de H et de FA égales à 1 ou à 0 respectivement ont été corrigées selon la méthode classique (Stanislaw et Todorov, 1999).

Les comparaisons statistiques consistaient en une analyse de variance (ANOVA) incluant le groupe (patients vs sujets sains) comme facteur between et les conditions et les modalités comme facteur within quand cela était nécessaire.

Des corrections de Greenhouse-Geisser ont été appliquées lors des comparaisons multiples. Les tests "t" de student et de Newman-Keul (NK) pour comparaisons multiples ont été utilisés pour les analyses post-hocs. Dans tous les tests, le seuil de significativité était fixé à 0,5.

5.4. Résultats

Les données obtenues dans les deux groupes pour les tâches d'empan de nombres, à l'endroit et à l'envers, d'empan de motifs et de Corsi, et dans la tâche de compréhension sont regroupées dans le tableau 4. L'examen de ce tableau montre que les performances des patients sont significativement inférieures à celles des sujets témoins dans toutes les tâches à l'exception de la tâche de Corsi dans laquelle la différence entre les groupes n'était qu'indicative.

	CONT (N=24)	SCZ (N=22)	t ₄₄	P
Empan de chiffres à l'endroit	6,29 ± 0,18	5,64 ± 0,16	2,78	<0,01
Empan de chiffres à l'envers	5,25 ± 0,20	4,36 ± 0,17	3,34	<0,01
Empan de motifs	7,54 ± 0,27	6,45 ± 0,27	2,85	<0,01
Corsi	5,63 ± 0,17	5,18 ± 0,17	1,85	>0,05
<hr/>				
Compréhension				
N rép. total	52,83 ± 2,33	40,41 ± 2,69	3,55	<0,01
N erreurs	3,90 ± 0,80	3,66 ± 0,50	0,15	NS

Tableau 4. Moyennes et erreurs standards des tâches d'empans et de la tâche de compréhension dans les groupes de 22 patients schizophrènes et 24 sujets contrôles.

Ces résultats semblent globalement en accord avec les données décrites dans la littérature (Keefe, 2000). Dans la tâche de compréhension, la vitesse de réponse des patients est réduite par rapport à celles des sujets témoins mais les scores de précision sont comparables. Ce résultat peut être comparé à ceux obtenus par d'autres groupes de recherche (Condray et al., 1996) et suggère que les capacités de compréhension des patients schizophrènes sont préservées.

5.4.1 La précision dans la tâche de binding

La moyenne (et les erreurs standard) du taux de détection correcte (H) et de fausses alarmes (FA) dans chaque groupe, chaque condition et chaque modalité de suppression sont représentées dans le tableau 5. Néanmoins l'analyse statistique a principalement concerné la variable d' qui reflète la capacité à discriminer les cibles des distracteurs. La variable d' est la mesure la plus fréquemment utilisée dans la Théorie de la Détection du Signal (Green et Swets, 1966). On obtient cette variable à l'aide de la formule suivante :

$$d' = z(H) - z(FA)$$

où la fonction z représente la loi normale inverse, H le taux de détection correcte et FA le taux de fausses alarmes.

H	Combinaison				Objet				Localisation			
	N	AS	VS	ES	N	AS	VS	ES	N	AS	VS	ES
CONT	0,92 ±0,02	0,78 ±0,04	0,55 ±0,04	0,58 ±0,04	0,96 ±0,01	0,82 ±0,04	0,62 ±0,04	0,54 ±0,04	0,94 ±0,01	0,94 ±0,01	0,84 ±0,03	0,85 ±0,03
SCZ	0,81 ±0,03	0,63 ±0,04	0,44 ±0,05	0,57 ±0,04	0,92 ±0,01	0,67 ±0,05	0,47 ±0,05	0,50 ±0,04	0,90 ±0,02	0,87 ±0,04	0,57 ±0,06	0,76 ±0,04

FA	Combinaison				Objet				Localisation			
	N	AS	VS	ES	N	AS	VS	ES	N	AS	VS	ES
CONT	0,06 ±0,01	0,21 ±0,04	0,29 ±0,04	0,38 ±0,05	0,03 ±0,01	0,12 ±0,02	0,11 ±0,02	0,14 ±0,03	0,04 ±0,01	0,06 ±0,01	0,14 ±0,03	0,18 ±0,04
SCZ	0,16 ±0,02	0,32 ±0,04	0,36 ±0,05	0,38 ±0,04	0,04 ±0,01	0,11 ±0,02	0,19 ±0,04	0,19 ±0,03	0,04 ±0,01	0,07 ±0,01	0,24 ±0,04	0,25 ±0,03

Tableau 5. Moyennes et erreurs standard de la proportion de détection correcte (H) et fausses alarmes (FA) en fonction de la condition et de la modalité de suppression pour 22 patients et 24 sujets contrôles.

Une première analyse à deux facteurs a pris en compte les données de la condition neutre (N) uniquement. Les résultats ont montré un effet du groupe ($F_{1,44} = 20,09$; $P < 0,01$), et la condition ($F_{2,88} = 35,79$; $P < 0,01$) ainsi qu'une interaction groupe x condition ($F_{2,88} = 9,37$; $P < 0,01$). Les données individuelles dans les conditions objet et localisation ont été examinées pour localiser l'origine de cette interaction. Cet examen a révélé la présence de 3 sujets marginaux dont les scores individuels étaient inférieurs de 2 écarts types à la moyenne des sujets témoins. Il est possible que la contribution de ces 3 sujets ait exagérément influencée l'analyse qui vient d'être décrite. Pour vérifier cette possibilité, les données de ces 3 sujets ont été temporairement exclues et une nouvelle analyse a été réalisée sur les données de 24 sujets témoins et 19 patients. L'analyse des conditions objet et localisation

uniquement n'a pas révélé d'effet des facteurs groupe ($F_{1,41} = 3,77$; $P > 0,05$) et condition ($F_{1,41} = 3,83$; $P > 0,05$). L'interaction groupe x condition n'était pas significative ($F_{1,41} < 1$). Les données des mêmes 24 sujets témoins et 19 patients ont finalement été examinées dans une analyse qui incluait les 3 conditions de test. Cette analyse a révélé un effet groupe ($F_{1,41} = 16,22$; $P < 0,01$), un effet condition ($F_{2,82} = 28,93$; $P < 0,01$) et une interaction groupe x condition significative ($F_{2,82} = 7,05$; $P < 0,01$). Ces analyses sur un effectif réduit montre que la baisse disproportionnée du d' des patients schizophrènes dans la condition combinaison n'est pas dépendante de la contribution des patients ayant des performances marginales. En effet la baisse des performances des patients par rapport aux sujets témoins reste significative après l'exclusion des patients marginaux. C'est pourquoi les analyses suivantes ont porté sur l'effectif complet de 22 patients schizophrènes.

Une analyse à trois facteurs a ensuite été réalisée. Elle comprenait le facteur groupe comme facteur within et les facteurs condition (objet, localisation et combinaison) et modalités de suppression (N, AS, VS et ES) comme facteurs between. Les résultats montrent un effet significatif des facteurs groupe ($F_{1,44} = 24,37$; $P < 0,01$), condition ($F_{2,88} = 141,92$; $P < 0,01$) et modalité de suppression ($F_{3,132} = 150,34$; $P < 0,01$). Il n'y avait pas d'interaction groupe x condition ($F_{1,44} < 1$), l'interaction groupe x suppression n'était pas significative ($F_{3,132} = 1,86$; $P > 0,05$), alors que l'interaction condition x suppression était significative ($F_{6,264} = 7,48$; $P < 0,01$) tout comme l'interaction groupe x condition x suppression ($F_{6,264} = 4,30$; $P < 0,01$). La triple interaction indique que l'effet de la suppression est différent d'un groupe à l'autre dans les 3 conditions de test. Pour préciser cette interaction, des analyses supplémentaires ont été réalisées pour comparer les groupes en fonction des conditions de test et des modalités de suppression.

5.4.1.1. Conditions

Les analyses suivantes comparent les modalités de suppression au sein de chaque groupe et pour chaque condition.

5.4.1.1.1. Objet

Les performances des sujets témoins et des patients schizophrènes en fonction des modalités de suppression dans la condition objet sont présentées dans la figure 8.

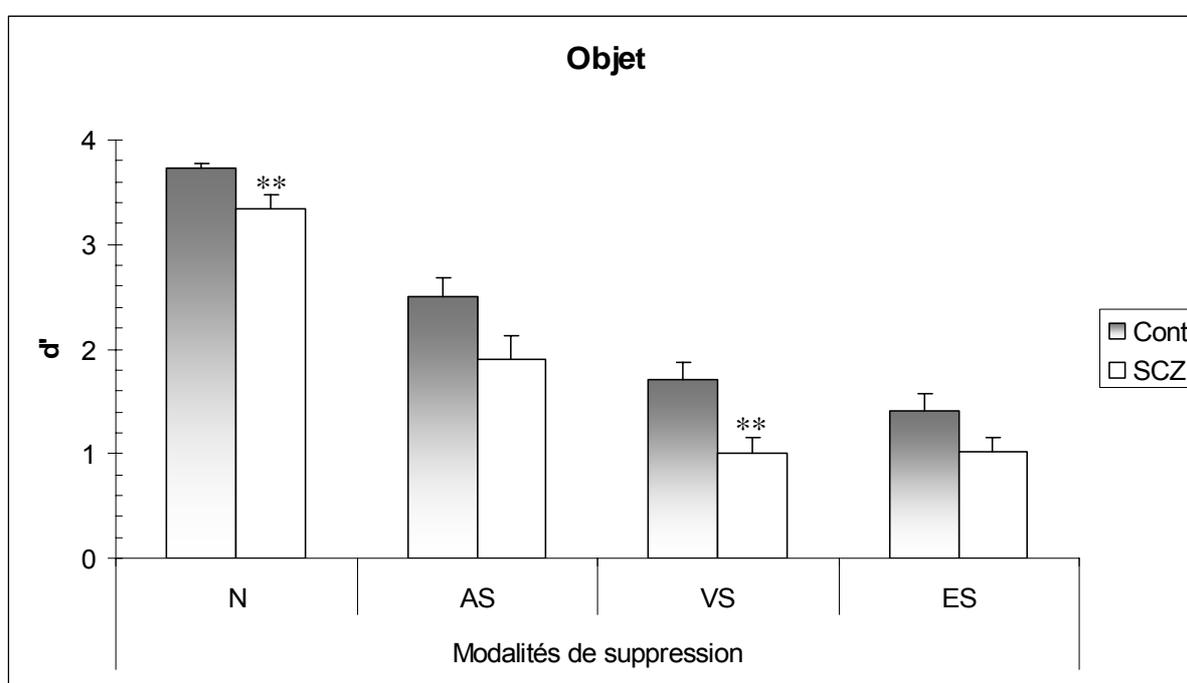


Figure 8. d' en fonction de la modalité de suppression pour chaque groupe dans la condition "Objet".

(* = $P < 0,05$; ** = $P < 0,01$).

L'ANOVA a révélé un effet des facteurs groupe ($F_{1,44} = 16,20$; $P < 0,01$), et modalité de suppression ($F_{3,132} = 94,96$; $P < 0,01$) et aucune interaction ($F_{3,132} < 1$). Des comparaisons inter groupes ont montré que les performances des sujets témoins étaient différentes de celles des patients schizophrènes dans la modalité VS ($t_{44} =$

3,19 : $P < 0,01$), la différence était marginale dans la modalité AS ($t_{44} = 1,95$; $P < 0,059$) et il n'y avait pas de différence dans la modalité ES ($t_{44} = 1,67$; $P > 0,05$). Des tests intra groupe (NK) ont montré que le profil de performances était le même dans les deux groupes : les performances en ES n'étaient pas différentes de celles en VS et toutes les deux étaient significativement plus basses que les performances en AS, elles mêmes inférieures aux performances obtenues à la neutralité ($P < 0,05$ dans chaque comparaison).

5.4.1.1.2. Localisation

Les performances des sujets témoins et des patients schizophrènes en fonction des modalités de suppression dans la condition localisation sont présentées dans la figure 9.

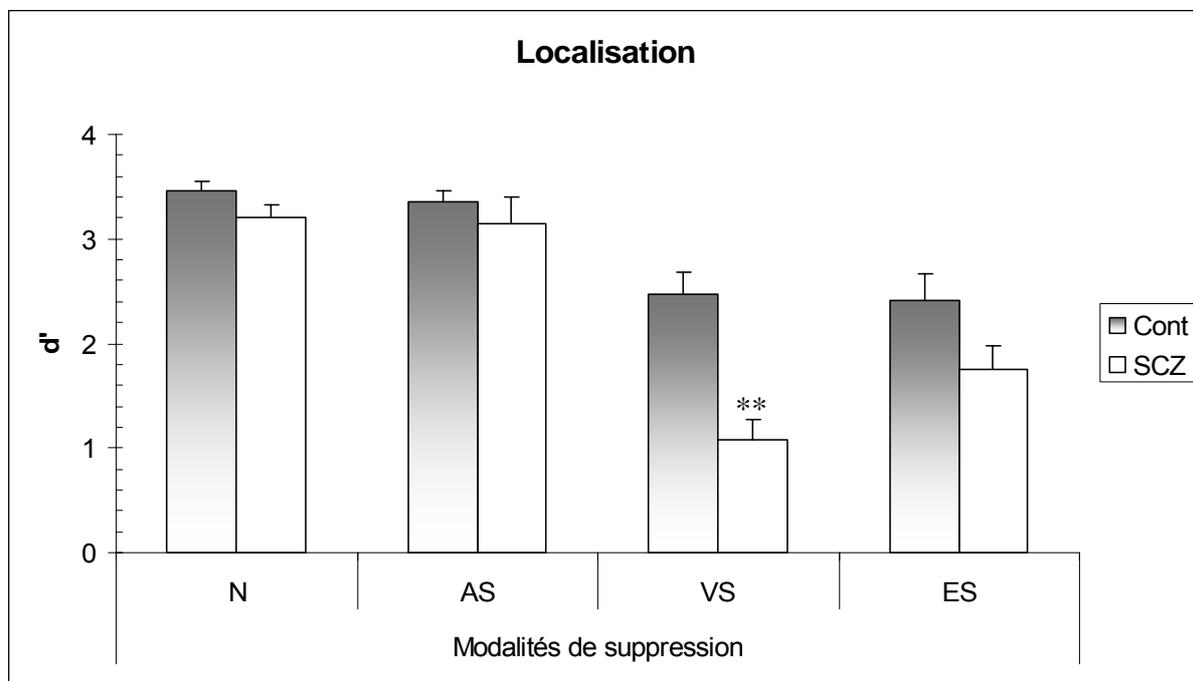


Figure 9. d' en fonction de la modalité de suppression pour chaque groupe dans la condition "Localisation".

(* = $P < 0,05$; ** = $P < 0,01$).

L'ANOVA a révélé un effet du facteur groupe ($F_{1,44} = 11,71$; $P < 0,01$), ainsi que de la modalité de suppression ($F_{3,132} = 44,86$; $P < 0,01$). L'interaction groupe x modalité de suppression était également significative ($F_{3,132} = 5,30$; $P < 0,01$). La comparaison entre les performances obtenues en AS et en VS a montré un effet significatif du groupe ($F_{1,44} = 11,40$; $P < 0,01$), de la modalité de suppression ($F_{1,44} = 92,83$; $P < 0,01$) et une interaction groupe x modalité significative ($F_{1,44} = 15,04$; $P < 0,01$). La comparaison entre AS et ES n'a pas révélé d'effet du facteur groupe ($F_{1,44} = 3,75$; $P > 0,05$), mais un effet de la modalité ($F_{1,44} = 28,61$; $P < 0,01$) et pas d'interaction ($F_{1,44} = 1,06$; $P > 0,05$). La comparaison entre VS et ES a montré un effet du groupe ($F_{1,44} = 15,77$; $P < 0,01$), pas d'effet de la modalité ($F_{1,44} = 2,56$; $P > 0,05$) et l'interaction n'était que marginalement significative ($F_{1,44} = 3,74$; $P < 0,06$). Les sujets témoins se distinguaient des patients en VS ($t_{44} = 4,80$; $P < 0,01$) mais pas en AS ($t_{44} < 1$) ou en ES ($t_{44} = 1,90$; $P > 0,05$). Des comparaisons intra groupe (NK) menées d'abord dans le groupe de sujets témoins ont montré que les performances en ES et en VS n'étaient pas significativement différentes mais qu'elles étaient inférieures aux performances en N et AS qui ne se distinguaient pas les unes des autres. Ces mêmes comparaisons dans le groupe de patients ont montré que les performances les plus faibles en VS étaient significativement différentes de celles en ES elles-mêmes inférieures à celles obtenues en AS. Cette dernière modalité ne se différenciait pas de la neutralité.

5.4.1.1.3. Combinaison

Les performances des sujets témoins et des patients schizophrènes en fonction des modalités de suppression dans la condition localisation sont présentées dans la figure 10.

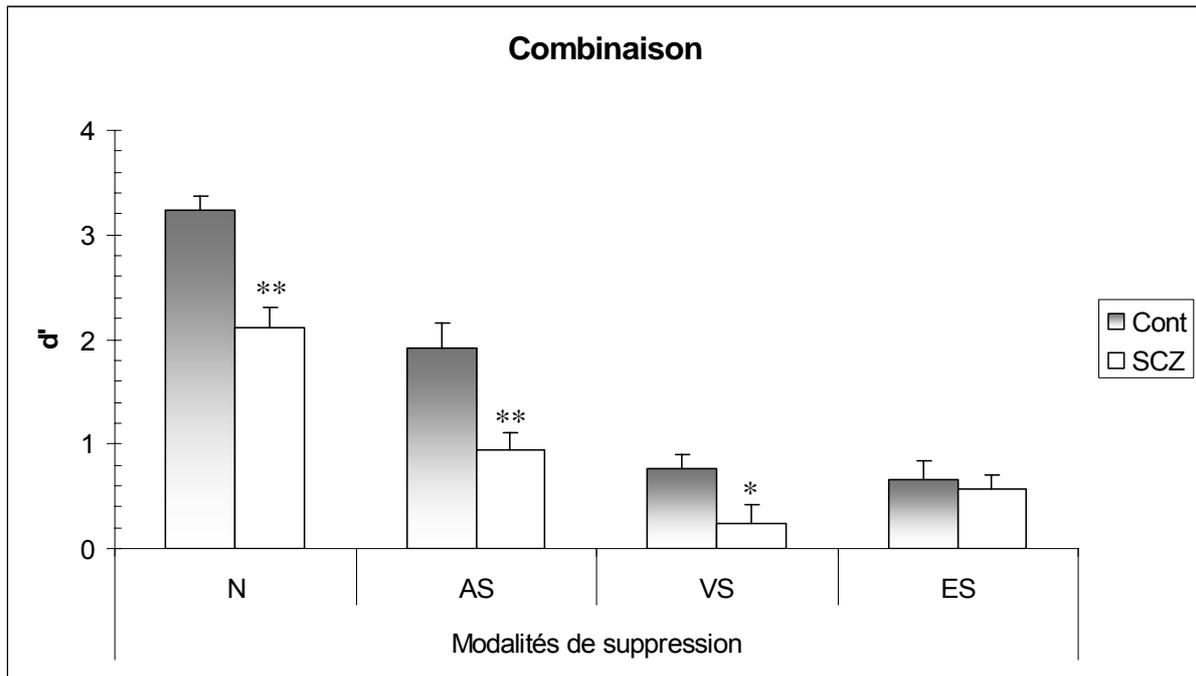


Figure 10. d' en fonction de la modalité de suppression pour chaque groupe dans la condition "Combinaison".

(* = $P < 0,05$; ** = $P < 0,01$).

L'analyse de la variance a révélé un effet du groupe ($F_{1,44} = 24,05$; $P < 0,01$), de la modalité ($F_{3,132} = 64,10$; $P < 0,01$) et une interaction groupe x modalité de suppression ($F_{3,132} = 3,55$; $P < 0,02$). La comparaison des performances entre AS et VS a montré un effet du facteur groupe ($F_{1,44} = 13,31$; $P < 0,01$), de la modalité ($F_{1,44} = 26,75$; $P < 0,01$) et pas d'interaction ($F_{1,44} = 1,69$; $P > 0,05$). La comparaison entre AS et ES a montré un effet du groupe ($F_{1,44} = 8,15$; $P < 0,01$), de la modalité ($F_{1,44} = 16,84$; $P < 0,01$) et une interaction significative groupe x modalité de suppression

($F_{1,44} = 5,23$; $P < 0,03$). Les performances du groupe de sujets témoins étaient différentes de celles du groupe de patients en AS ($t_{44} = 3,27$; $P < 0,01$) et en VS ($t_{44} = 2,15$; $P < 0,04$) mais pas en ES ($t_{44} < 1$). Des comparaisons intra groupe (NK) ont révélé, dans le groupe de sujets témoins, que les performances en ES n'étaient pas différentes de celles en VS qui étaient plus faibles que celles en AS elles-mêmes inférieures aux performances obtenues à la neutralité ($P < 0,05$). Dans le groupe de patients schizophrènes, les modalités VS et ES ne se distinguaient pas l'une de l'autre, et se distinguaient toutes deux de la neutralité. De plus, VS, mais pas ES était significativement inférieure à AS ($P < 0,05$).

5.4.1.2. Modalités de suppression

Dans cette nouvelle analyse, les conditions de tests ont été comparées au sein de chaque groupe et pour chaque modalité de suppression.

5.4.1.2.1. AS

Cette analyse a révélé un effet significatif du facteur groupe ($F_{1,44} = 6,93$; $P < 0,02$), de la condition ($F_{2,88} = 63,61$; $P < 0,01$) et une interaction groupe x condition marginale ($F_{2,88} = 2,93$; $P < 0,06$). Les performances des patients étaient comparables à celles de sujets témoins dans les conditions objet et localisation, mais tendaient à être disproportionnellement réduites dans la condition combinaison.

5.4.1.2.2. VS

Cette analyse a révélé un effet du facteur groupe ($F_{1,44} = 25,20$; $P < 0,01$), de la condition ($F_{2,88} = 33,05$; $P < 0,01$) ainsi qu'une interaction groupe x condition significative ($F_{2,88} = 4,18$; $P < 0,02$). Ce résultat indiquait que, dans la modalité VS, les performances des patients étaient significativement réduites en objet et combinaison et qu'elles étaient disproportionnellement réduites en localisation.

5.4.1.2.3. ES

L'analyse de la modalité de suppression VS a révélé un effet du facteur groupe ($F_{1,44} = 4,60$; $P < 0,04$) et du facteur condition ($F_{2,88} = 30,89$; $P < 0,01$). Il n'y avait pas d'interaction ($F_{2,88} < 1$).

5.4.2 Temps de réponses correctes dans la tâche de binding

Un score moyen de réponses correctes a été calculé en cumulant les performances pour les cibles et celles pour les distracteurs. Ce score global a fait l'objet d'une analyse de variance pour examiner la vitesse de réponse dans les deux groupes, en fonction des conditions et des modalités de suppression. Ces résultats sont présentés dans le tableau 6.

TR	Objet			
	N	AS	VS	ES
CONT	1033,48 ±37,89	1116,12 ±40,02	1307,72 ±60,43	1392,26 ±57,40
SCZ	1324,41 ±48,75	1415,07 ±52,66	1597,47 ±76,10	1700,38 ±90,39
	Localisation			
	N	AS	VS	ES
CONT	1066,63 ±53,74	1044,25 ±52,56	1325,13 ±62,82	1312,35 ±68,00
SCZ	1344,96 ±61,37	1307,55 ±54,45	1671,68 ±106,24	1537,03 ±62,38
	Combinaison			
	N	AS	VS	ES
CONT	1414,11 ±54,87	1373,39 ±53,38	1490,00 ±62,70	1506,72 ±60,16
SCZ	1745,50 ±79,02	1550,88 ±51,88	1721,04 ±101,15	1626,13 ±79,69

Tableau 6. Moyennes et écarts types du temps de réponses correctes en fonction de la condition et de la modalité de suppression pour 22 patients et 24 sujets contrôles.

Les résultats montrent un effet significatif du facteur groupe ($F_{1,44} = 13,12$; $P < 0,01$), de la condition ($F_{2,88} = 73,80$; $P < 0,01$) et des tests de Newman-Keul ont révélé que les conditions objet et localisation n'étaient pas différentes l'une de l'autre ($1320,15 \pm 27,31$ ms et $1354,41 \pm 25,73$ ms respectivement) mais que les performances dans ces deux conditions étaient significativement plus élevées que dans la condition combinaison ($1548,80 \pm 25,64$ ms). Il n'y avait pas d'interaction groupe x condition ($F_{2,88} = 2,28$; $P > 0,05$) mais un effet général de la modalité de suppression a été trouvé ($F_{3,132} = 28,84$; $P < 0,01$). Des tests de Newman-Keul ont révélé que AS ne différait pas de N ($1295,85 \pm 25,26$ ms et $1314,99 \pm 30,42$ ms respectivement) et que ces deux conditions étaient plus rapides que ES et VS ($1507,76 \pm 30,21$ ms et $1512,56 \pm 34,52$ ms respectivement) qui n'étaient pas différentes l'une de l'autre. L'analyse a également révélé une interaction condition X modalité statistiquement significative ($F_{6,264} = 12,95$; $P < 0,01$). Dans la mesure où notre travail se focalisait sur les différences entre les groupes, l'analyse détaillée de cette interaction n'a pas été réalisée. Finalement, aucune des autres interactions, modalité X groupe et condition X modalité X groupe n'étaient significative ($F_{3,132} < 1$ et $F_{6,264} = 1,30$; $P > 0,05$ respectivement).

5.4.3. La tâche de compréhension

Les patients schizophrènes étaient plus lents et réalisaient un nombre de vérifications plus faible que les sujets sains (SCZ : $40,41 \pm 2,62$; Cont : $52,83 \pm 2,34$; $t_{44} = 3,73$; $P < 0,01$) mais étaient aussi précis que ces derniers (nombre moyen d'erreurs : SCZ : $3,66 \pm 0,54$; Cont : $3,90 \pm 0,33$; $t_{44} = 0,39$; $P < 0,71$). Ce résultat, en faveur de capacités de compréhension préservées chez les patients schizophrènes n'est pas dans la lignée de ceux obtenus par d'autres auteurs (Bagner et al., 2003 ; Condray et al., 1996) probablement parce que ces études se focalisaient sur la

complexité des séquences à mémoriser en manipulant le niveau de difficulté alors que notre tâche de compréhension était beaucoup plus simple.

5.5. Discussion

La première étude présentée dans ce travail avait conduit à deux résultats principaux. Le premier témoignait de l'existence d'un processus exécutif de binding en mémoire de travail alors que le deuxième permettait de mettre en évidence un déficit de ce processus chez les patients schizophrènes.

L'objectif poursuivi dans cette deuxième étude était de comprendre l'origine de la baisse significative de performances des patients schizophrènes dès lors que le binding entre des objets et leurs localisations était requis. Pour comprendre cette baisse de performances, les mécanismes du binding et l'implication des différentes composantes du modèle de mémoire de travail de Baddeley (2000) ont été explorés à l'aide du paradigme de reconnaissance déjà utilisé dans la première étude de ce travail. D'un point de vue expérimental, explorer l'implication des différentes composantes de la mémoire de travail dans la tâche de binding a consisté à utiliser des suppressions articulatoire, visuo-spatiale et exécutive pour mesurer comment la boucle phonologique, le registre visuo-spatial, le centre exécutif étaient mis en jeu dans le processus de binding. En parallèle, cette deuxième étude devait permettre de répliquer les résultats obtenus dans la première partie de ce travail.

Le choix de la variable

Les deux études qui constituent ce travail poursuivaient des objectifs différents. L'objectif de la première étude était de révéler le processus exécutif de binding. Pour cela les index H-FA et FA semblaient les plus appropriés parce qu'une augmentation du taux de FA représentait directement l'incapacité des participants à mémoriser le lien entre les objets et les localisations. L'objectif de cette deuxième étude était de

mesurer les effets différentiels de plusieurs modalités de suppression spécifiques. Pour cela l'index le plus approprié semblait être le d' (Macmillan et Creelman, 1991). Selon les termes de la théorie de détection du signal, cet index mesure la sensibilité des participants, c'est-à-dire leur capacité à distinguer les cibles des distracteurs, une capacité susceptible d'être altérée par les modalités de suppression. Le d' varie entre $-\infty$ et $+\infty$; un d' égal à 0 indique une incapacité à distinguer ces deux types de stimuli et plus le d' est grand plus la sensibilité est grande (Green et Swets, 1966).

Réplication de la première étude

Le premier résultat à commenter concerne la confirmation des données obtenues lors de la première étude présentée dans ce travail. L'analyse séparée des 72 essais réalisés à la neutralité a une nouvelle fois montré que les patients schizophrènes étaient disproportionnellement moins précis que les sujets sains quand des objets et leurs localisations devaient être liés et maintenus en mémoire de travail, alors même que leurs capacités à mémoriser des localisations séparées étaient préservées. Par ailleurs, les participants des deux groupes utilisaient significativement plus de temps (200 ms environ) pour répondre correctement dans la condition combinaison comparée aux deux autres conditions (Tableau 6). Malgré une organisation légèrement différente du paradigme (6 blocs de 12 essais répartis en 3 sessions différentes pour la deuxième étude et 9 blocs de 12 essais dans une seule session pour la première étude), l'ensemble de ces données réplique parfaitement une étude précédente et suggère que le binding en mémoire de travail repose sur un mécanisme exécutif et est perturbé chez les patients schizophrènes.

Effets sur la récupération ou sur le stockage ?

Dans toutes les conditions, et presque sous toutes les modalités de suppression, des baisses de performance ont été observées pour chaque groupe. Ces baisses sont-

elles le reflet d'une perturbation de l'encodage et du stockage des informations qui se déroulent au moment de l'apprentissage ou le reflet d'un déficit des processus de maintien de l'information nécessaires durant le délai séparant l'apprentissage du test de reconnaissance ? Les figures 8, 9 et 10 montrent que, dans les deux groupes, les performances varient considérablement en fonction des conditions et en fonction des modalités de suppression. Il n'y a pas de raison claire pour expliquer pourquoi ces déficits différentiels résulteraient d'une interférence avec les processus de récupération en mémoire. Si tel était le cas, on devrait apparemment s'attendre à un effet similaire de chaque modalité de suppression dans les trois conditions expérimentales. L'analyse des suppressions (c'est-à-dire comparer les conditions dans AS, VS et ES séparément) a montré que tel n'était pas le cas puisqu'un effet significatif de la condition était observé dans chaque cas. Même si les patients schizophrènes sont sensibles à la distraction (Spitzer, 1997) une telle propension ne saurait expliquer pourquoi les mêmes modalités de suppression conduisent à des perturbations comparables dans le groupe de sujets sains. C'est pourquoi les perturbations différentielles induites par les modalités de suppression ne semblent pas pouvoir être seulement liées à une interférence au moment du rappel.

Ceci entraîne que les variations de performances d'une condition à l'autre et d'une modalité à l'autre reflètent des différences dans le stockage des informations pertinentes.

Quelles sont les composantes de la mémoire de travail impliquées dans le binding ?

Dans les deux groupes, les trois modalités de suppression, articulatoire, visuo-spatiale et exécutive, perturbaient les performances dans chaque condition de la tâche de binding (à l'exception de AS dans la condition localisation). Etant donnée la logique suivie dans un paradigme de suppression, cela suggère que les

composantes de la mémoire de travail étaient toutes impliquées dans la réalisation de la tâche de binding. Les deux groupes étaient moins perturbés par la suppression articulatoire que par les suppressions visuo-spatiale ou exécutive. Cet élément suggère que, bien que la boucle phonologique joue un rôle dans la tâche de binding, ce rôle semble nettement moins prononcé que ceux du registre visuo-spatial ou du centre exécutif de la mémoire de travail. Cet élément suggère également que le fonctionnement de la boucle phonologique des patients schizophrènes semble relativement préservé. Néanmoins les deux groupes se distinguent par leurs réactions à la modalité de suppression visuo-spatiale. La perturbation des patients schizophrènes était disproportionnée sous la modalité VS dans la condition de localisation, comme indiqué par l'interaction groupe X condition.

La perturbation des patients schizophrènes peut-elle refléter un effet de double tâche, c'est-à-dire une difficulté à gérer deux tâches simultanément ? Une étude réalisée au laboratoire et qui examinait spécifiquement la capacité des patients schizophrènes à réaliser deux tâches concurrentes (une tâche attentionnelle de barrage et une tâche de rappel sériel de chiffre à l'empan) a montré que cette capacité était préservée chez la plupart des patients (Salamé et al., 1998). Dans la présente étude, un effet général de double tâche aurait du conduire à une perturbation des patients dans toutes les conditions et avec toutes les modalités de suppression. Une telle perturbation était absente dans la condition localisation sous la modalité AS comparée au niveau de base (figure 9). Ainsi, une interprétation qui ne reposerait que sur un effet double tâche ne semble pas soutenable. De plus, la perturbation disproportionnée des patients avec VS peut difficilement être expliquée par la difficulté de cette modalité de suppression. En effet, alors que les performances des patients dans la condition localisation étaient significativement

moins bonnes en VS qu'en ES, un profil inverse était observé dans le groupe de sujets sains. Plutôt que d'invoquer simplement la difficulté de la tâche, il semble que la réduction significative des performances des patients schizophrènes en VS comparé à ES pourrait indiquer une difficulté spécifique à traiter le matériel visuo-spatial dans une tâche de mémoire de travail.

Cette proposition n'est pas nouvelle puisque le déficit visuo-spatial des patients schizophrènes est vraisemblablement le déficit cognitif le mieux documenté dans cette pathologie depuis les 20 dernières années (Aleman et al., 1999 ; Heinrich et Zakzanis, 1998 ; Keefe, 2000 ; Park et Holzman, 1992). Néanmoins, le résultat démontré ici est nouveau dans la mesure où il élargit l'étendue des déficits cognitifs dans la schizophrénie en y intégrant le processus de binding en mémoire de travail. Le binding entre des dessins d'objets familiers et leurs localisations impliquerait d'avantage le registre visuo-spatial et le centre exécutif de la mémoire de travail que la boucle phonologique et le registre visuo-spatial serait disproportionnellement perturbé chez les patients schizophrènes.

L'analyse des tâches additionnelles (un test d'empan à l'endroit et un test d'empan à l'envers, un test de Corsi, un test d'empan visuo-spatial et un test de compréhension) a révélé une perturbation des patients schizophrènes comparés aux sujets sains dans toutes les épreuves à l'exception du test de Corsi. Les performances des patients schizophrènes dans les épreuves d'empans verbal et visuo-spatial, bien que réduites, sont supérieures à 5 et 6 items respectivement ce qui en plus d'être conforme aux résultats d'autres études (Salamé et al., 1998) indique que les 3 items utilisés dans la tâche principale de cette étude étaient largement inférieurs aux capacités mnésiques des patients. Les raisons de la perturbation visuo-spatiale des patients dans la tâche de binding restent donc à déterminer. Il peut être envisagé

que la perturbation des patients schizophrènes évolue de manière exponentielle et non linéaire et que le déficit reste modéré tant qu'un stockage passif des informations est nécessaire mais devienne rapidement important dès lors que des processus plus actifs sont mis en jeu. D'un point de vue clinique, cette interprétation pourrait être rapproché du sentiment, souvent décrit par les patients, d'être rapidement débordé.

En résumé, notre étude est la première à examiner de manière systématique le rôle de la boucle phonologique, du registre visuo-spatial et du centre exécutif dans une tâche de binding en appliquant la technique de suppression spécifique. Cette étude a révélé que le processus particulier qui intervient dans la mémorisation de 2 aspects d'une information (Leiderman & Strejilevich, 2004 ; Mitchel et al., 2000a ; Stefurak & Boynton, 1986 ; Wheeler et Treisman, 2002) relève du centre exécutif de la mémoire de travail. Mais la contribution du groupe de patients schizophrènes a également suggéré une implication forte du registre visuo-spatial.

D'un point de vue clinique, cette étude apporte une nouvelle illustration du déficit des patients schizophrènes dans les tâches visuo-spatiales. Ce déficit a déjà été largement documenté par l'utilisation d'épreuves classiques (Fleming et al., 1997 ; Salamé et al., 1998) y compris dans des tâches d'apprentissage implicite (Schwartz et al., 2003). L'impact des déficits visuo-spatiaux des patients schizophrènes dans la vie quotidienne a fait l'objet d'investigation et révélé une relation entre le fonctionnement cognitif et le fonctionnement social (Addington et Addington, 1999 ; Green et al., 2000). L'étude qui a été présentée ici révèle un autre type de relation entre le déficit visuo-spatial des patients schizophrènes et le reste du fonctionnement cognitif. En effet, les patients schizophrènes auraient des performances réduites dans la tâche de binding objet – localisation, non seulement parce que le binding est un processus exécutif et qu'ils ont une perturbation exécutive (Palmer et Heaton,

2000) mais aussi parce que le binding objet – localisation implique de manière prépondérante le registre visuo-spatial dont le fonctionnement est perturbé chez les patients schizophrènes. Cette étude donne donc une dimension essentielle à la perturbation visuo-spatiale dans la cognition des patients schizophrènes et apporte des arguments aux auteurs qui considèrent la perturbation visuo-spatiale comme un élément central de la schizophrénie (Park et Holzman, 1992 ; Park et al., 1995).

6. Généralité / spécificité des déficits de la mémoire de travail dans la schizophrénie (étude 3)

6.1. Position du problème

En mémoire à long terme, des déficits mnésiques sont observés chez les patients schizophrènes dans toutes les épreuves de mémoire explicite et dans les épreuves de mémoire autobiographique. En mémoire de travail le fonctionnement du centre exécutif et du registre visuo-spatial est perturbé (Keefe, 2000). Mais l'intégrité du fonctionnement de la boucle phonologique n'est pas démentie et des données contradictoires ont été recueillies. De nombreuses études, qui ont abordé la question du fonctionnement de la boucle phonologique par des mesures classiques d'empan, ont montré un empan à l'endroit réduit chez les patients schizophrènes (Brebion et al., 1997 ; Conklin et al., 2000 ; Stip et al., 1995 ; Stratta et al. 1997) alors que d'autres montraient que l'empan était intact (Kolb et Wishaw, 1983 ; Tamlyn et al., 1992). Une perturbation du fonctionnement de la boucle phonologique était mise en évidence lorsque la tâche de Brown-Peterson (Fleming et al., 1995), des tâches de rappel immédiat de listes de lettres et de chiffres (Gold et al., 1997) et des tâches de rappel sériel (Elvevag et al., 2000 ; Wexler et al., 1998) étaient utilisées. Mais des effets caractéristiques de la boucle phonologique comme l'effet de similitude phonémique et l'effet de récence semblent tout deux préservés dans la schizophrénie (David et Lucas, 1993 ; Elvevag et al., 2002). Enfin, lorsque la vitesse de traitement était prise en compte, l'empan de chiffre et le rappel sériel immédiat semblaient préservés chez les patients les plus rapides (Salamé et al., 1998).

Pour évaluer le fonctionnement de la boucle phonologique de la mémoire de travail dans la schizophrénie, deux tâches verbales ont principalement été utilisées : une

tâche d'empan de phrases et une tâche d'empan de mots. Ces deux tâches faisaient apparemment strictement appel à un codage verbal. Les deux tâches verbales étaient des tâches de rappel sériel immédiat et elles ont été associées à trois modalités de suppression, articulatoire, visuo-spatiale et exécutive.

6.2. Hypothèses

Concernant les effets respectifs des différentes tâches de suppression, les prédictions suivantes pouvaient être faites. A la neutralité d'abord, et si on considère les mesures d'empans de chiffres réalisées dans la deuxième étude, on pouvait s'attendre à des performances légèrement inférieures dans le groupe de patients schizophrènes comparé au groupe de sujets sains dans les deux tâches verbales. Cette différence de niveaux de base pourrait augmenter spécifiquement et de manière plus ou moins importante sous l'effet de certaines conditions de suppression. Dans la condition de suppression articulatoire, la même différence entre les deux groupes devrait être observée si la boucle phonologique des patients schizophrènes était préservée. Au contraire, une perturbation de la boucle phonologique des patients se traduirait par une augmentation significative de la différence entre les groupes par rapport à la condition de base. Dans la condition de suppression visuo-spatiale, une augmentation significative de la différence entre les groupes par rapport à la condition de base traduirait un effet d'interférence non spécifique. Cet effet indiquerait que les patients schizophrènes ont des difficultés à réaliser n'importe quelle tâche en même temps qu'une tâche de suppression visuo-spatiale. Au contraire, une absence d'augmentation de la différence de base indiquerait que la perturbation visuo-spatiale a un effet limité aux tâches impliquant une composante visuo-spatiale. Dans la condition de suppression exécutive, la faible implication apparente du centre exécutif dans le rappel sériel immédiat devrait

conduire à la même différence entre les groupes que celle observée à la neutralité. En termes statistiques, l'ensemble de ces prédictions revient à considérer qu'aucune interaction incluant le facteur groupe ne devrait être observée.

Concernant enfin la comparaison entre les deux tâches verbales, la tâche d'empan de phrases devrait conduire à des performances plus élevées que la tâche d'empan de mots, et ce dans les deux groupes.

6.3. Matériel et Méthode

6.3.1 Les participants

Cette troisième étude a été réalisée avec les mêmes participants que la deuxième. Pour mémoire, il s'agissait de 22 patients schizophrènes et 24 sujets témoins appariés pour l'âge et le niveau d'éducation.

6.3.2 Les tâches d'empan

Les tâches d'empan de phrases et de mots sont issues d'une étude pilote réalisée par Baddeley et Turck et décrite par Baddeley (2001). Le paradigme de la tâche d'empan de phrases consistait à sélectionner sept mots de la langue française parmi un nombre réduit et à les arranger de manière à ce qu'ils forment une phrase, grammaticalement correcte, comprenant un sujet, un verbe, un complément d'objet, des adjectifs, des adverbes et des mots de liaison. Un exemple typique est "Le maigre musicien a rapidement volé le petit camion de Jean". La tâche d'empan de mots a consisté à utiliser les mêmes mots pour composer des séquences de 5 items différents sans relation grammaticale comme "petit – volé – Jean- rapidement – musicien". Dans les deux tâches, les séquences étaient présentées auditivement à un niveau sonore que les participants pouvaient ajuster. La durée moyenne de

présentation des séquences était de 5 secondes dans la tâche d'empan de phrases et de 4 dans la tâche d'empan de mots. Après la présentation de chaque séquence, les participants devaient réaliser un rappel sériel immédiat. Le rappel était oral et les participants étaient incités à deviner les mots manquants ou à signaler des positions vacantes. Dans les deux tâches, chaque condition expérimentale se composait de 12 séquences enregistrées sur un minidisque.

6.3.3 Les modalités de suppression

En plus d'une condition de base, les modalités de suppression ont consisté en une suppression articulatoire, visuo-spatiale et exécutive. Les modalités de suppression articulatoire et exécutive étaient les mêmes que dans l'étude précédente et consistaient respectivement à compter à voix haute de 1 à 4 et à compter à rebours de 3 en 3.

La modalité de suppression visuo-spatiale consistait à taper avec le doigt sur 4 plots en bois disposés aux 4 coins d'une planche carrée de 10 cm de côté. Le dispositif était placé à portée de main du participant, du côté de sa main de prédilection. Les quatre plots devaient être pressés dans l'ordre décrit sur la figure 11.

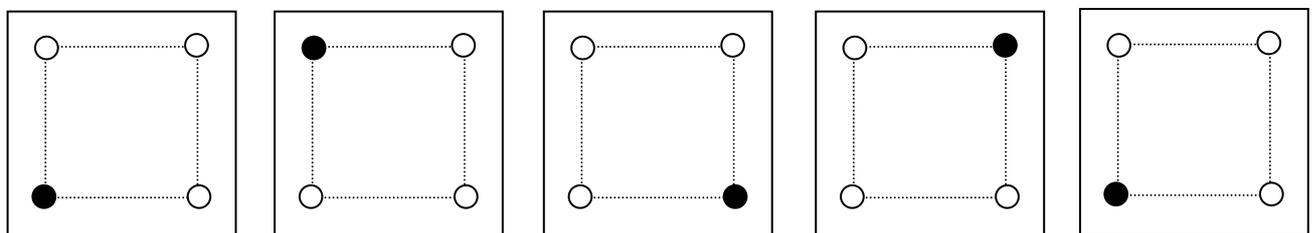


Figure 11. Représentation du dispositif utilisé pour la modalité de suppression visuo-spatiale dans les tâches verbales

6.3.4 La tâche de compréhension

Dans la mesure où la tâche d'empan de phrases impliquait la mémorisation et la compréhension de phrases, il a semblé opportun de mesurer directement les capacités de compréhension du langage à l'aide d'un subtest de la batterie SCOLP (Speed and Capacity of Language-Processing test battery ; Baddeley et al., 1992). Ce test consistait à vérifier une série d'affirmations d'ordre général. On présentait à chaque participant une liste de 100 affirmations dont la moitié était juste et l'autre moitié fausse. Les affirmations justes (par exemple : "Les camions sont des véhicules") et les fausses (par exemple : "Les requins ont des roues") étaient distribuées aléatoirement. Les participants devaient vérifier le plus d'affirmations possible en 2 minutes et sans faire d'erreur ; ils donnaient leurs réponses en inscrivant un V à côté de chaque affirmation vraie et un F à côté de chaque affirmation fausse.

6.3.5 Protocole expérimental

Les tâches étaient réalisées au cours de la même session expérimentale. L'ordre dans lequel les participants réalisaient les tâches d'empan de phrases et de mots était contrebalancé, tout comme l'ordre des modalités de suppression au sein de chaque tâche. Les séquences à mémoriser étaient présentées à l'aide d'écouteur sous le contrôle de l'expérimentateur. Les réponses des participants étaient enregistrées sur un dictaphone et retranscrites après chaque session.

L'écran d'un ordinateur était utilisé pour cadencer les sessions expérimentales. Un large point rouge apparaissait sur cet écran 2 secondes avant que la séquence à mémoriser ne soit diffusée auditivement. Ce point indiquait aux participants que la tâche de suppression spécifiée devait commencer. La tâche de suppression se

poursuivait, à un rythme constant, jusqu'à ce que l'expérimentateur fasse apparaître un large point vert sur l'écran, immédiatement après la fin de la séquence à mémoriser. A l'apparition de ce point vert, les participants devaient répéter la séquence.

Chaque tâche de suppression faisait l'objet d'un entraînement avant le début de l'expérience. L'examen des données recueillies lors de l'entraînement des premiers participants n'a pas révélé d'erreur dans le compte, ou de variations sensibles du rythme. Pour cette raison, les performances dans les tâches de suppression n'ont pas été mesurées. En ce qui concerne la modalité de suppression visuo-spatiale, tous les participants commençaient leur entraînement en ayant la possibilité d'ajuster leur mouvement en suivant leur main du regard. Lorsque le rythme d'un cycle par seconde était atteint dans cette condition, une feuille de carton était placée au dessus de la main du participant, l'empêchant de suivre son mouvement. Durant l'expérience, cette configuration était utilisée et seul l'expérimentateur, placé dans un axe différent, pouvait suivre le mouvement et s'assurer qu'un rythme de un cycle par seconde était maintenu.

Dans la condition de base, les participants restaient silencieux et fixaient les points rouge et vert durant la diffusion des séquences à mémoriser.

6.3.6 Cotation des réponses et modèle d'analyse

De manière générale, une cotation stricte des réponses était réalisée et seuls les mots placés à leurs bonnes positions sérielles étaient considérés comme justes. Néanmoins, dans certains cas les participants ne reproduisaient pas les séquences complètes et omettaient de mentionner les positions exactes des mots manquants : ils pouvaient répondre " petit – rapidement – musicien" au lieu de " petit – volé – BLANC – BLANC – musicien" pour signaler qu'ils ne se souvenaient pas des mots

placés en deuxième et troisième positions. Dans ce cas, les séquences rappelées étaient composées de mots corrects mais mal placés. Dans la mesure où ce type de réponses était aussi fréquent dans les deux groupes de participants, une cotation plus souple a été utilisée et les positions des mots corrects ont été ajustées.

Les scores de rappel correct en fonction des positions sérielles ont été analysés après une transformation de type arc sinus (Cohen, 1988). Néanmoins, et pour la clarté des résultats, les graphiques présentés dans la suite de ce travail expriment des proportions. Les analyses statistiques ont compris une analyse de la variance (ANOVA) à mesures répétées qui incluait les groupes (témoins vs schizophrènes) comme facteur between et la modalité de suppression (N, AS, VS et ES) ainsi que la position sérielle comme facteurs within. Des tests t de Student ainsi que des tests post-hoc de Newman-Keul (N-K) ont été utilisés, respectivement pour les comparaisons simples et pour les comparaisons multiples. Des corrélations ont également été calculées. Dans tous les tests, le seuil de significativité était fixé à 0,5.

6.4. Résultats

6.4.1 La tâche d'empan de phrases

La proportion de rappel correct pour chaque groupe et dans chaque condition expérimentale en fonction des positions sérielles est présentée dans la figure 12.

L'ANOVA a révélé un effet significatif du facteur groupe ($F_{1,44} = 8,76$; $P < 0,005$), de la modalité de suppression ($F_{3,132} = 192,27$; $P < 0,0001$) et de la position sérielle ($F_{6,264} = 127,49$; $P < 0,0001$). Le résultat le plus important est qu'aucune des interactions faisant intervenir le facteur groupe (groupe X modalité de suppression, groupe X position sérielle et groupe X modalité de suppression X position sérielle)

n'était significative ($F_{3,132} = 1,15$; $P < 0,34$; $F_{6,264} = 1,49$; $P < 0,19$ et $F_{18,792} = 0,79$; $P < 0,71$ respectivement). De manière générale, les performances des patients étaient moins rapides que celles des sujets sains. La présence d'un effet de la modalité de suppression indique que les tâches de suppression avaient des effets différents sur les performances. Des comparaisons post-hoc NK ont montré que ES, AS et VS étaient significativement différentes les unes des autres ($P < 0,05$) mais que VS ne se distinguait pas de N. Finalement, l'ANOVA a révélé une interaction modalité de suppression X position sérielle ($F_{18,792} = 1,95$; $P < 0,02$). La figure 12 suggère que cette interaction pourrait être due à la modalité de suppression ES qui provoque un affaissement global de la courbe avec des performances réduites pour chaque position sérielle par rapport aux autres modalités de suppression. Cet affaissement pourrait être lié à la difficulté de la tâche de compte à rebours par 3 qui entraînerait un effet plancher.

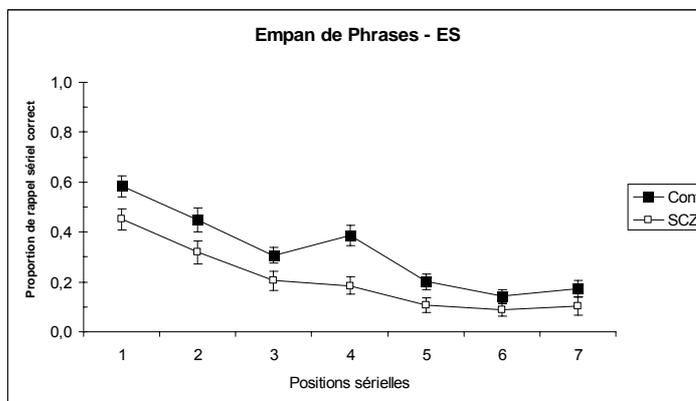
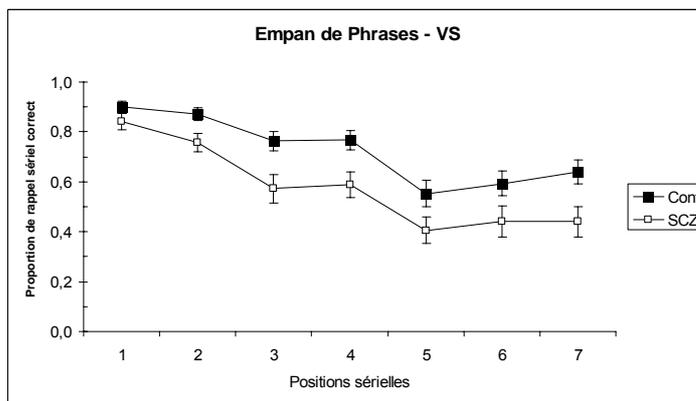
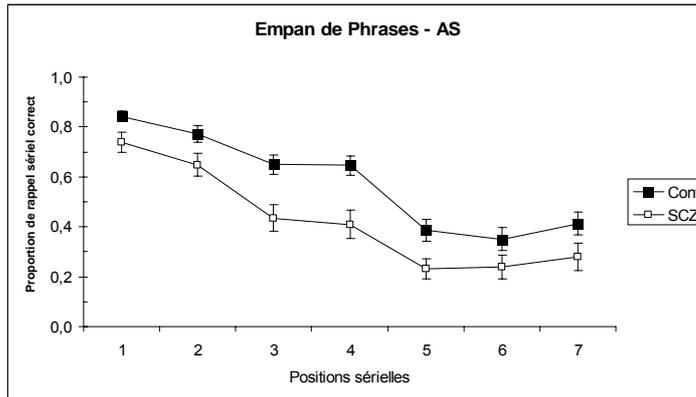
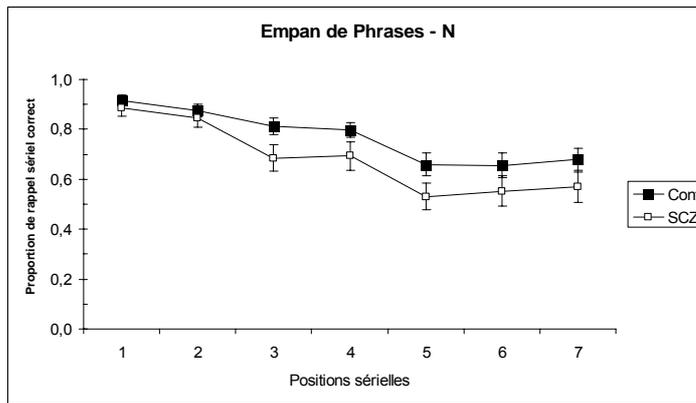


Figure 12. Proportion de rappel sériel correct en fonction des positions sérielles dans la tâche d'empan de phrases pour les deux groupes de participants. Le premier cadran représente la condition de base (N), les autres modalités de suppression (AS, VS et ES) sont représentées ensuite.

6.4.2 La tâche d'empan de mots

La proportion de rappel correct pour chaque groupe et dans chaque condition expérimentale en fonction des positions sérielles est présentée dans la figure 13.

L'ANOVA a révélé un effet significatif du facteur groupe ($F_{1,44} = 8,50$; $P < 0,006$), de la modalité de suppression ($F_{3,132} = 213,17$; $P < 0,0001$) et de la position sérielle ($F_{4,176} = 228,52$; $P < 0,0001$). Aucune interaction faisant intervenir le facteur groupe n'était significative. L'interaction groupe X modalité de suppression était marginale ($F_{3,132} = 2,57$; $P < 0,06$) suggérant que les groupes se distinguaient les uns des autres dans toutes les modalités de suppression à l'exception de ES où le niveau général de performance était très bas. Les interactions groupe X position sérielle et groupe X modalité de suppression X position sérielle n'étaient pas significatives ($F_{4,176} = 1,85$; $P < 0,13$ et $F_{12,528} = 1,24$; $P < 0,25$ respectivement). De manière générale, les performances des patients étaient réduites comparées à celles des sujets sains. En ce qui concerne l'effet des modalités de suppression, un test N-K a révélé que N et VS ne se distinguaient pas l'une de l'autre mais que toutes deux étaient significativement différentes de AS ($P < 0,05$) pour laquelle les performances étaient meilleures qu'en ES ($P < 0,05$). Finalement, l'ANOVA a révélé une interaction modalité de suppression X position sérielle ($F_{12,528} = 2,56$; $P < 0,003$) qui pourrait résulter d'un effet plancher dans la modalité ES et qui serait reflété, dans la figure 13, par un affaissement de la courbe sérielle au niveau des 4 dernières positions.

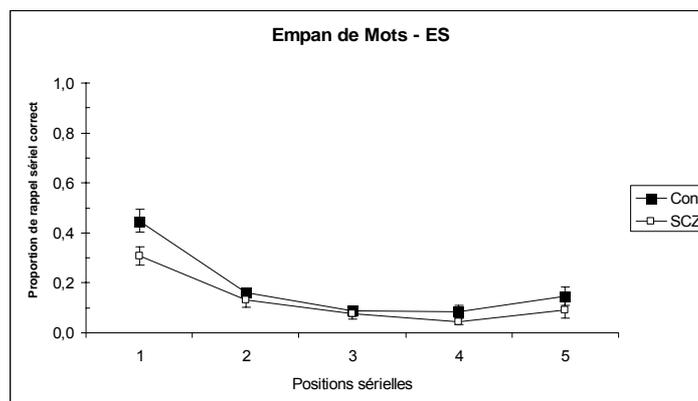
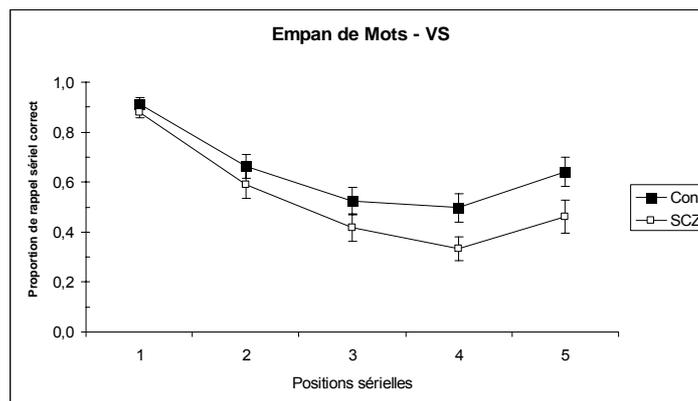
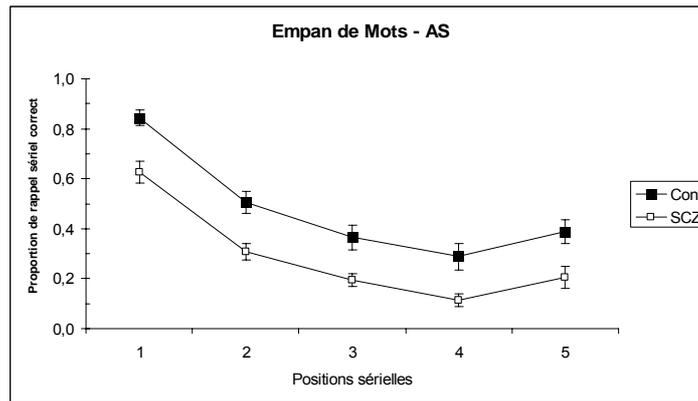
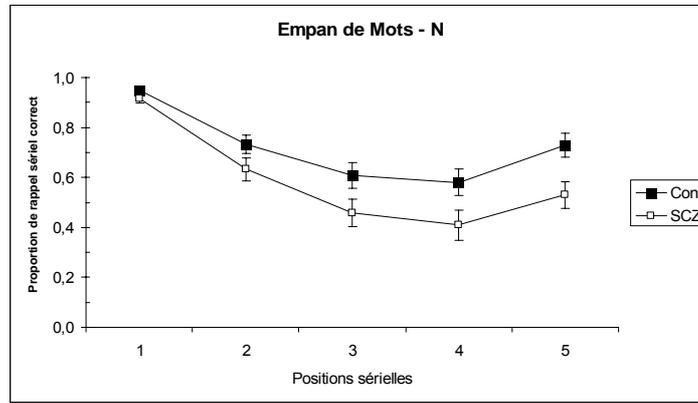


Figure 13. Proportion de rappel sériel correct en fonction des positions sérielles dans la tâche d'empan de mots pour les deux groupes de participants. Le premier cadran représente la condition de base (N), les autres modalités de suppression (AS, VS et ES) sont représentées ensuite.

Il semble que les deux groupes de participants se comportaient de manière comparable dans chacune des deux tâches. Une dernière analyse a pris en compte l'ensemble des proportions de rappel correct afin de comparer directement les tâches d'empan de phrases et de mots pour mettre en évidence une éventuelle interaction avec le facteur groupe. Les résultats montrent un effet significatif du facteur groupe ($F_{1,44} = 9,87$; $P < 0,004$) et de la modalité de suppression ($F_{3,132} = 313,57$; $P < 0,0001$). Il y avait également un effet du facteur tâche ($F_{1,44} = 33,80$; $P < 0,0001$), révélant que les performances étaient généralement meilleures dans la tâche d'empan de phrases que dans la tâche d'empan de mots, mais aucune interaction impliquant le facteur groupe n'était significative. Finalement, cette analyse a révélé une interaction tâche X modalité de suppression marginale ($F_{3,132} = 2,61$; $P < 0,054$). Des analyses post-hoc ont révélé que les performances dans la tâche d'empan de phrases et dans la tâche d'empan de mots sont comparables entre elles à la neutralité et sous une modalité de suppression visuo-spatiale alors que la tâche d'empan de mots semble plus sensible aux perturbations induites par les modalités de suppression articulatoire et exécutive.

6.4.3 Corrélation et analyse de covariance

Dans la mesure où les groupes se distinguaient par des QI différents, les coefficients de corrélation entre le QI et les performances dans les tâches d'empan de phrases et de mots ont été calculés et sont présentés dans le tableau 7.

Empan de Phrases			N	AS	VS	ES
Contrôles	r		0.19	0.35	0.07	-0.12
N = 24	P <		0.37	0.09	0.73	0.56
SCZ	r		0.62	0.62	0.66	0.72
N = 22	P <		0.002	0.002	0.007	0.0001

Empan de Mots			N	AS	VS	ES
Contrôles	r		-0.001	0.04	-0.06	-0.05
N = 24	P <		0.99	0.86	0.76	0.78
SCZ	r		0.60	0.39	0.39	0.42
N = 22	P <		0.003	0.07	0.07	0.05

Tableau 7. Coefficients de corrélations et les probabilités associées entre le QI et les scores dans chaque condition expérimentale dans la tâche d'empan de phrases et de la tâche d'empan de mots pour les patients schizophrènes et le groupe contrôle (les corrélations significatives sont en gras).

Dans la tâche d'empan de phrases, les QI sont corrélés avec toutes les conditions expérimentales dans le groupe de patients mais pas dans le groupe de sujets sains. Une analyse de covariance a été réalisée pour évaluer l'impact de ces corrélations après que la contribution du QI ait été contrôlée. Les résultats montrent un effet significatif du groupe ($F_{1,43} = 5,87$; $P < 0,02$), indiquant que les groupes restent significativement différents après ajustement du QI, un effet significatif du QI ($F_{1,43} = 16,99$; $P < 0,0003$) qui indiquait que le QI permettait de prédire les performances dans chaque condition, un effet de la modalité de suppression ($F_{3,132} = 207,31$; $P < 0,00001$) mais pas d'interaction groupe X modalité de suppression ($F_{3,132} = 2,22$; $P < 0,09$).

Un profil globalement comparable était obtenu dans la tâche d'empan de mots. Le tableau 7 indique que des corrélations significatives ont été mises en évidence entre le QI et les conditions N et ES dans le groupe de patients alors qu'aucune corrélation n'était trouvée pour le groupe de sujets sains. L'analyse de la covariance a montré un

effet du groupe ($F_{1,43} = 5,34$; $P < 0,03$) mais pas d'effet du QI ($F_{1,43} = 3,54$; $P < 0,7$). L'effet de la modalité de suppression était fortement significatif ($F_{3,132} = 276,24$; $P < 0,00001$) alors que l'interaction groupe X modalité de suppression n'était pas significative ($F_{3,132} = 2,67$; $P < 0,0502$).

6.5. Discussion

Cette étude avait pour objectif l'évaluation du fonctionnement de la boucle phonologique dans la schizophrénie. Pour cela, l'effet de différentes modalités de suppression sur le rappel sériel immédiat a été examiné. En plus d'une condition de base, l'effet de trois modalités de suppression (articulatoire, visuo-spatiale et exécutive) sur le rappel a été étudié dans deux tâches : la première consistait à mémoriser des phrases grammaticalement structurées et la seconde à mémoriser une séquence de mots. Un tel paradigme n'avait pas encore été utilisé pour ce type d'études dans la schizophrénie et nous avons fait l'hypothèse selon laquelle une éventuelle perturbation de la boucle phonologique des patients schizophrènes se traduirait par la mise en évidence d'une interaction significative incluant le facteur groupe. L'absence d'une telle interaction, reflétant une boucle phonologique préservée dans la schizophrénie, avait été prédite. Dans chaque tâche, des effets des facteurs groupe, modalité de suppression et position sérielle ont été mis en évidence mais aucune interaction impliquant le facteur groupe n'était significative. Ce résultat était en accord avec nos propres prédictions et avec des études précédentes (David et Lucas, 1993 ; Elvevag et al., 2001 ; Elvevag et al., 2002 ; Salamé et al., 1998).

Dans la condition de base, les performances moyennes des patients schizophrènes atteignaient 70% dans la tâche d'empan de phrases et 60% dans la tâche d'empan de mots, alors que les performances des sujets sains étaient de 75% et 70%

respectivement. Les performances des patients schizophrènes, bien que réduites par rapport à celles des sujets sains, restent bonnes. Au sein de chaque tâche, les performances des deux groupes subissaient la même influence des modalités de suppression : les meilleures performances étaient obtenues à la neutralité, puis en VS, AS et enfin ES. Les patients schizophrènes étaient non seulement capables de réaliser les trois modalités de suppression, y compris ES et VS qui étaient difficiles, mais ils avaient également des performances parallèles à celles des sujets sains quelle que soit la variable considérée : la proportion globale de rappel sériel correct ou la proportion de rappel correct en fonction des positions sérielles. Comparé à la condition de base, il n'y avait pas d'effet de VS, mais un effet significatif de AS. De plus, ces deux conditions étaient significativement différentes l'une de l'autre. Ces résultats ont deux implications principales. La première est que tous les participants ont eu recours à la même stratégie verbale qui engageait majoritairement la boucle phonologique. L'utilisation d'un codage verbal a été mise en évidence dans les deux tâches et, dans chacune d'elle, l'absence d'interaction significative entre les facteurs groupe, modalité de suppression et position sérielle montre que la boucle phonologique des patients schizophrènes fonctionnait correctement. La seconde implication résulte de l'absence d'effet de VS qui plaide contre une interprétation en terme de déficit généralisé. Dans ce contexte, le rôle du QI a fait l'objet d'analyses spécifiques qui ont révélées que le QI n'influçait que faiblement les performances des deux groupes dans les deux tâches. En effet en contrôlant le QI, les performances des deux groupes restaient parallèles quelles que soient les conditions expérimentales.

Un autre résultat important de cette troisième étude est l'absence d'interaction groupe X modalités de suppression, quelle que soit la tâche. Ce résultat indique que,

dans les deux tâches verbales, les modalités de suppression provoquent des effets comparables dans les deux groupes. En particulier, la modalité visuo-spatiale ne provoque pas de déficit plus marqué que les autres modalités de suppression. Cela implique que la perturbation du registre visuo-spatial des patients schizophrènes influence spécifiquement, et exclusivement, les épreuves impliquant le traitement actif d'information visuo-spatiale. Les tâches verbales, mêmes lorsqu'elles sont réalisées en parallèle à une activité visuo-spatiale, sont préservées.

En résumé, l'utilisation de plusieurs modalités de suppression, destinées à interférer spécifiquement avec toutes les composantes de la mémoire de travail dans des tâches verbales de rappel sériel immédiat, a permis une évaluation précise du fonctionnement de la mémoire de travail verbale des patients schizophrènes. Bien que quantitativement réduites, les performances des patients restent qualitativement préservées, témoignant d'un fonctionnement normal de la boucle phonologique de la mémoire de travail. Parallèlement, la perturbation du registre visuo-spatial, qui semble être responsable du déficit de binding observé dans les deux premières études, ne provoque pas de déficit dans les tâches verbales. Ce résultat est important car il renforce la spécificité de l'interaction entre la perturbation visuo-spatiale et le déficit de binding mise en évidence dans la deuxième étude.

7. Synthèse générale

Les études consacrées à l'examen des processus exécutifs et de la boucle phonologique chez les patients schizophrènes n'avaient jusqu'ici pas permis de dégager un consensus clair : la schizophrénie semblait affecter seulement certains processus de nature exécutive et en épargner d'autres. Parallèlement, certaines études étaient en faveur d'une perturbation de la boucle phonologique et d'autres montraient une boucle phonologique préservée. L'objectif principal de ce travail était donc de poursuivre l'évaluation de l'état de fonctionnement de la mémoire de travail chez le patient schizophrène qui avait été entreprise par Salamé et coll. (1998). Deux orientations ont été suivies.

La première, théorique, a consisté à s'intéresser à un nouveau mécanisme, le binding, supposé intervenir pour lier les différentes caractéristiques physiques d'une même information. L'existence d'un mécanisme de binding en mémoire de travail avait été suggérée (Mitchell et al., 2000a) mais aucune étude n'avait jusqu'ici clairement établi les relations entre le binding et la mémoire de travail ni identifié les composantes du modèle de mémoire de travail de Baddeley (1986) éventuellement impliquées dans ce mécanisme.

L'autre orientation de ce travail était clinique et a consisté à vérifier le fonctionnement du mécanisme de binding en mémoire de travail chez les patients schizophrènes. Cette orientation a été suivie car des travaux réalisés au laboratoire (Rizzo et al., 1996a) avaient établi, de manière indirecte, que les patients schizophrènes présentaient une capacité à lier des informations verbales et spatiales réduite dans une tâche de mémoire à long terme. Le recours au modèle de mémoire de travail de Baddeley pour examiner le processus particulier de binding permettait de mieux

comprendre les éventuels dysfonctionnements susceptibles d'être mis en évidence chez les patients schizophrènes. En parallèle, les observations obtenues chez ces patients dans l'étude du mécanisme de binding étaient susceptibles d'apporter des enseignements sur le modèle lui-même, en particulier dans sa forme la plus récente (Baddeley, 2000) qui intègre, par l'intermédiaire du buffer épisodique, une unité de traitement des informations multimodales.

En plus de l'exploration du mécanisme de binding, l'évaluation du fonctionnement de la mémoire de travail dans la schizophrénie a été complétée par l'examen de la boucle phonologique. Cet examen complémentaire a été mené dans la perspective d'identifier d'éventuelles capacités cognitives préservées dans la schizophrénie afin, d'une part d'écarter la possibilité d'un déficit généralisé, et d'autre part, d'envisager la mise au point de techniques de rééducation cognitive efficaces et adaptées.

Les 3 études réalisées et décrites dans ce travail fournissent des réponses argumentées à chacun des objectifs poursuivis. Même si aucune ne fournit de réponse conclusive, chacune contribue à formuler des pistes.

La première étude a permis d'établir qu'un mécanisme de binding existait bien en mémoire de travail. Ce résultat reposait à la fois sur l'analyse des taux de fausses alarmes et des temps de réponses correctes, dans le groupe de sujets sains et dans le groupe de patients schizophrènes et a été répliqué dans la deuxième étude. D'un point de vue théorique, cette mise en évidence expérimentale du processus de binding va au delà du cadre même du modèle de mémoire de travail dans la mesure où elle ouvrirait une piste nouvelle pour comprendre le rôle éventuel du binding dans la constitution de la mémoire autobiographique et de manière plus générale, les relations entre la mémoire de travail et la mémoire à long terme. D'un point de vue clinique, la première étude a montré que le mécanisme de binding objet-localisation

est perturbé dans la schizophrénie. Ce résultat, s'il devait être confirmé dans d'autres études utilisant éventuellement d'autres formes de binding, pourrait être mis en parallèle avec le déficit de mémoire épisodique des patients schizophrènes. En effet la difficulté des patients à se représenter leur propre passé, à construire leur identité personnelle et leur histoire intime pourrait trouver son origine lors des toutes premières étapes de la construction des épisodes en mémoire de travail.

La deuxième étude avait pour objectif l'identification des composantes de la mémoire de travail impliquées dans le binding et des mécanismes de la perturbation du binding chez les patients schizophrènes. Du point de vue théorique, l'apport des résultats est nuancé car aucune preuve expérimentale probante de l'existence du buffer épisodique n'a pu être apportée. Pour pouvoir affirmer son existence en utilisant la technique de la suppression sélective, il aurait fallu satisfaire deux conditions : la perturbation d'une composante spécifique sans altération des autres, et l'absence d'effet plancher. Aucune de ces conditions n'a été clairement satisfaite probablement parce que la difficulté de la tâche principale n'était pas la même pour tous les participants et parce que certaines tâches secondaires étaient trop difficiles. Ces aspects devraient être corrigés si la mise en évidence du buffer épisodique à l'aide d'une tâche de binding devait être poursuivie. En particulier le paradigme devrait être encore amélioré et appliqué à une tâche de binding utilisant du matériel verbal comme des lettres, ou même des non-mots d'1 syllabe, présentés dans des localisations de l'espace, à l'image du paradigme proposé par Prabhakaran et coll. (2000). Le niveau de difficulté, déterminé par le nombre d'items présentés à chaque essai, devrait être adapté à chaque individu en utilisant une mesure d'empan préalable. De la même manière, la tâche secondaire devrait consister en un simple battement de pieds ou un comptage mental à rebours moins mobilisateur que le

comptage par pas de 3. Une telle procédure pourrait conduire tous les participants à adopter une même stratégie d'encodage, elle pourrait aussi permettre de mieux évaluer la tâche secondaire et devrait permettre de mieux comprendre la structure de la mémoire de travail et le niveau précis d'implication de ces composantes dans le processus de binding. En l'état actuel des choses, les résultats des sujets sains ne donnent pas d'indication solide quant aux mécanismes mis en jeu dans le binding en mémoire de travail.

Par contre, les résultats des patients schizophrènes ont non seulement confirmé l'implication du centre exécutif mais ont aussi révélé l'intervention privilégiée du registre visuo-spatial dans le processus de binding. Dans le binding objet-localisation le «où» serait plus crucial que le «quoi». Ce dernier résultat provenait principalement de l'interaction groupe X modalité de suppression qui a été mise en évidence dans la deuxième étude et qui indiquait que les performances du groupe de patients schizophrènes étaient particulièrement réduites sous l'effet de la suppression visuo-spatiale. Cette perturbation, ajoutée à la préservation qualitative de la boucle phonologique qui a été directement révélée dans la troisième étude, semble indiquer que le déficit des patients schizophrènes dans la tâche de binding est expliqué par la perturbation visuo-spatiale. Ce résultat est entièrement nouveau et permet de proposer que la perturbation de la composante visuo-spatiale, qui était déjà connue en tant que telle dans la schizophrénie (Keefe, 2000), puisse avoir des répercussions directes sur d'autres processus et en particulier le binding en mémoire de travail. Ce résultat n'enlève rien à la dimension exécutive du processus de binding et ne s'oppose pas, dans le fond, à l'idée selon laquelle le déficit exécutif des patients schizophrènes est central dans la pathologie (Palmer et Heaton, 2000). Ce résultat incite néanmoins à un examen plus détaillé des processus exécutifs chez les patients

schizophrènes en s'interrogeant notamment sur les relations possibles entre les déficits exécutifs et le type de matériel expérimental utilisé. Par ailleurs, l'éventuelle répercussion de la perturbation visuo-spatiale sur un ensemble d'activités cognitives qui, comme le binding, nécessiterait l'activation de la représentation visuo-spatiale d'une scène complexe pourrait être une piste intéressante à suivre, particulièrement dans une pathologie des états subjectifs de conscience.

La troisième étude a été menée afin de déterminer l'état de fonctionnement de la boucle phonologique. Bien que des performances réduites aient été observées dans le groupe de patients schizophrènes, comparé au groupe de sujets sains, le fonctionnement de la boucle phonologique semblait qualitativement préservé dans la schizophrénie. Ce résultat est important car il contribue à démontrer que les patients schizophrènes ne présentent pas un déficit cognitif généralisé. Cette troisième étude a également révélé que, dans le cas du rappel sériel, la suppression visuo-spatiale n'entraîne qu'un effet marginal et non significatif chez les schizophrènes et les sujets sains qui ne diffèrent pas entre eux. Les deux tâches visuo-spatiales utilisées dans la deuxième et la troisième étude n'étaient certes pas identiques mais elles étaient de difficultés comparables et les patients arrivaient à faire l'une et l'autre. Néanmoins, la tâche visuo-spatiale perturbait considérablement les patients dans la tâche de binding alors qu'elle ne les perturbait pas plus que les sujets sains dans les tâches verbales. Ce résultat indique que la perturbation provoquée dans une tâche principale par une tâche secondaire visuo-spatiale n'est pas systématique. Autrement dit, les patients schizophrènes ne sont pas systématiquement perturbés dès lors qu'une activité visuo-spatiale doit être réalisée en même temps qu'une autre activité cognitive.

En conclusion, si beaucoup reste à entreprendre afin de mieux cerner les déterminants des déficits de la mémoire visuo-spatiale chez les patients schizophrènes dans la réalisation de certaines tâches mnésiques, en revanche, la démonstration d'un fonctionnement préservé de la composante verbale de la mémoire de travail chez ces patients est très encourageante. Elle inciterait à capitaliser cette préservation dans la mise au point de techniques de réhabilitation cognitive. Apprendre aux patients schizophrènes à recourir autant que possible à la verbalisation lors de la prise d'informations visuo-spatiales, favoriserait une rétention plus efficace. En retour, cette dernière permettrait une amélioration de certains aspects de leur vie quotidienne, susceptible de déboucher sur une meilleure réinsertion sociale et professionnelle des patients. Si une telle perspective peut être envisagée, alors l'exercice de la recherche clinique aura montré qu'il est au service de la communauté dans sa diversité.

8. Bibliographie

1. Addington, J. & Addington, D. (1999). Neurocognitive and social functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 173-182.
2. Aleman, A., Hijman, R., De Haan, E. H., & Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1358-1366.
3. American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV*. (4 ed.) Washington, DC: American Psychiatric Association.
4. Andreasen, N. C. (1982). Negative symptoms in schizophrenia: definition and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 39, 784-788.
5. Andreasen, N. C. (1984). *Scale for the Assessment of Positive Symptoms*. Iowa City: University of Iowa.
6. Atkinson, R. C. & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In K.W.Spence (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (pp. 89-195). New York: Academic Press.
7. Baddeley, A. D. (1966a). The capacity for generating information by randomization. *Quarterly journal of experimental psychology*, 18, 119-129.

8. Baddeley, A. D. (1966b). Short-term memory for word sequences as a function of acoustic, semantic and formal similarity. *Quarterly journal of experimental psychology*, 18, 362-365.
9. Baddeley, A. D. & Hitch, G. J. (1974). Working memory. In G.A.Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: advances in research and theory* (pp. 47-89). New-York: Academic Press.
10. Baddeley, A. D., Grant, S., Wight, E., & Thomson, N. (1974). Imagery and visual working memory. In P.M.Rabbitt & S. Dornic (Eds.), *Attention and performance*. New York: Academic Press.
11. Baddeley, A. D., Thomson, N., & Buchanan, M. (1975). Word length and the structure of short-term memory. *Journal of verbal learning and verbal behavior*, 14, 575-589.
12. Baddeley, A. D. & Hitch, G. J. (1977). Recency re-examined. In S.Donic (Ed.), *Attention and performance* (pp. 647-667). Hillsdale, N.J.: Lawrence Erlbaum.
13. Baddeley, A. D. & Lieberman, K. (1980). Spatial working memory. In R.Nickerson (Ed.), *Attention and performance VIII* (pp. 521-539). Hillsdale,N.J.: Lawrence Erlbaum Associates Inc.
14. Baddeley, A. D., Lewis, V. J., & Vallar, G. (1984). Exploring the articulatory loop. *Quarterly journal of experimental psychology*, 36, 233-252.
15. Baddeley, A. D. (1986). *Working memory*. Oxford: Oxford University Press.

16. Baddeley, A. D., Papagno, C., & Vallar, G. (1988). When long-term learning depends on short-term storage. *Journal of memory and language*, 27, 586-595.
17. Baddeley, A. D., Bressi, S., Della Sala, S., Logie, R. H., & Spinnler, H. (1991). The decline of working memory in Alzheimer's disease: A longitudinal study. *Brain*, 114, 2521-2542.
18. Baddeley, A. D. (1992). Working memory: the interface between memory and cognition. *Journal of cognitive neuroscience*, 4, 281-288.
19. Baddeley, A. D., Emslie, H., & Nimmo-Smith, I. (1992). *The Speed and Capacity of Language Processing (SCOLP) test*. Flempton, Bury St Edmunds, Suffolk: Thames valley test company.
20. Baddeley, A. D. & Hitch, G. J. (1993). The recency effect: implicit learning with explicit retrieval? *Memory & Cognition*, 21, 146-155.
21. Baddeley, A. D. (1996a). Exploring the central executive. *The quarterly journal of experimental psychology*, 49A, 5-28.
22. Baddeley, A. D. & Della Sala, S. (1996). Working memory and executive control. *Philosophical Transactions of the Royal Society, London, Series B*, 351, 1397-1403.
23. Baddeley, A. D. (1996b). The fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Science*, 93, 13468-13472.

24. Baddeley, A. D., Gathercole, S. E., & Papagno, C. (1998). The phonological loop as a language learning device. *Psychological Review*, *105*, 158-173.
25. Baddeley, A. D. & Logie, R. H. (1999). Working memory: The multiple-component model. In A. Miyake & P. Shah (Eds.), *Models of working memory* (pp. 28-61). Cambridge university press.
26. Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cognitive Science*, *4*, 417-423.
27. Baddeley, A. D. (2001). Is working memory still working? *American Psychologist*, *56*, 851-864.
28. Bagner, D. M., Melinder, M. R., & Barch, D. M. (2003). Language comprehension and working memory language comprehension and working memory deficits in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *60*, 299-309.
29. Benton, S. L., Kraft, R. G., Glover, J. A., & Plake, B. S. (1984). Cognitive capacities differences among writers. *Journal of educational psychology*, *76*, 820-834.
30. Bleuler, E. (1911). Dementia praecox oder Gruppe der schizophrenien. In G. Aschaffenburg (Ed.), *Handbuch der Psychiatrie*. Leipzig: Franz Deuticke.
31. Bourgeois, M. L. (1999). *Les schizophrénies*. (Que sais-je ? vol. 3491) Paris: PUF.
32. Braff, D. L. (1985). Attention, habituation, and information processing in psychiatric disorders. In R. Michels, H. K. Brodie, A. M. Cooper, S. B. Guze, L. L.

Judd, G. Klerman, & A. J. Solnit (Eds.), *Psychiatry* (pp. 1-13). Philadelphia, PA: Lippincott, J.B.

33. Braff, D. L. (1999). Psychophysiological and information processing approaches to schizophrenia. In D.S. Charney, E. Nestler, & B. S. Bunney (Eds.), *Neurobiological foundation of mental illness* (pp. 258-271). New York: Oxford university press.

34. Brebion, G., Amador, X., Smith, M. J., & Gorman, J. M. (1997). Mechanisms underlying memory impairment in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 27, 383-393.

35. Breslin, N. A. & Weinberger, D. R. (1990). Schizophrenia and the normal development of the prefrontal cortex. *Development and Psychopathology*, 2, 409-424.

36. Brooks, L. R. (1967). The suppression of visualization by reading. *Quarterly journal of experimental psychology*, 19, 289-299.

37. Chapman, L. J. & Chapman, J. P. (1978). The measurement of differential deficit. *Journal of Psychiatric Research*, 14, 303-311.

38. Chey, J., Lee, J., Kim, Y. S., Kwon, S. M., & Shin, Y. M. (2002). Spatial working memory span, delayed response and executive function in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 110, 259-271.

39. Clare, L., McKenna, P. J., Mortimer, A. M., & Baddeley, A. D. (1993). Memory in schizophrenia: what is impaired and what is preserved. *Neuropsychologia*, 31, 1225-1241.

40. Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. (Second ed.) Hillsdale, NJ: Laurence Erlbaum Associates.
41. Colle, H. A. & Welsh, A. (1976). Acoustic masking in primary memory. *Journal of verbal learning and verbal behavior*, 15, 17-32.
42. Condray, R., Steinhauer, S. R., van Kammen, D. P., & Kasperek, A. (1996). Working memory capacity predicts language comprehension in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 20, 1-13.
43. Conklin, H. M., Curtis, C. E., Katsanis, J., & Iacono, W. G. (2000). Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence from the digit span task. *American Journal of Psychiatry*, 157, 275-277.
44. Conrad, R. & Hull, A. J. (1964). Information, acoustic confusion and memory span. *British journal of psychology*, 55, 429-437.
45. Cornoldi, C., Cortesi, A., & Preti, D. (1991). Individual differences in the capacity limitations of visuospatial short-term memory: Research on sighted and totally congenitally blind people. *Memory & Cognition*, 19, 459-468.
46. Corsi, P. M. (1972). *Human memory and the medial temporal region of the brain*. McGill University, Montreal.
47. Craik, F. I. & Tulving, E. (1975). Depth of processing and the retention of words in episodic memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 104, 268-294.

48. Crow, T. J., Cross, A. J., Johnson, J. A., Johnstone, E. C., Joseph, M. H., Owen, F. et al. (1984). Catecholamines and schizophrenia: an assessment of the evidence. In E. Usdin, A. Carlsson, A. Dahlstrom, & J. Engle (Eds.), *Catecholamines. Part C: Neuropharmacology and central nervous system - therapeutic aspects* (pp. 11-20). New York: Liss.
49. D'Esposito, M., Detre, J. A., Alsop, D. C., Shin, R. K., Atlas, S., & Grossman, M. (1995). The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, *378*, 279-281.
50. D'Esposito, M., Postle, B. R., Jonides, J., & Smith, E. E. (1999). The neural substrate and temporal dynamics of interference effects in working memory as revealed by event-related functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Science*, *96*, 7514-7519.
51. D'Esposito, M., Postle, B. R., & Rypma, B. (2000). Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Experimental Brain Research*, *133*, 3-11.
52. Daneman, M. & Green, I. (1986). Individual differences in comprehending and producing words in context. *Journal of memory and language*, *25*, 1-18.
53. Danion, J. M., Rizzo, L., & Bruant, A. (1999). Functional mechanisms underlying impaired recognition memory and conscious awareness in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *56*, 639-644.

54. Danion, J. M., Meulemans, T., Kauffmann-Muller, F., & Vermaat, H. (2001). Intact implicit learning in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 944-948.
55. David, A. S. & Lucas, P. A. (1993). Auditory-verbal hallucinations and the phonological loop: a cognitive neuropsychological study. *British Journal of Clinical Psychology*, *32*, 431-441.
56. De Renzi, E. (1982). *Disorders of space exploration and cognition*. Chichester: Wiley.
57. Della Sala, S. & Logie, R. H. (1993). When working memory does not work: The role of working memory in neuropsychology. In F. Boller & H. Spinnler (Eds.), *Handbook of neuropsychology* (pp. 1-63). Amsterdam: Elsevier.
58. Della Sala, S., Gray, C., Baddeley, A. D., & Wilson, J. T. L. (1997). *Visual Patterns Test: a test of short-term visual recall*. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company.
59. Della Sala, S., Gray, C., Baddeley, A. D., Allamano, N., & Wilson, L. (1999). Pattern span: a tool for unwinding visuo-spatial memory. *Neuropsychologia*, *37*, 1189-1199.
60. Elvevag, B., Egan, M. F., & Goldberg, T. E. (2000). Memory for temporal order in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *46*, 187-193.
61. Elvevag, B., Weinberger, D. R., & Goldberg, T. E. (2001). Short-Term Memory for Serial Order in Schizophrenia: A Detailed Examination of Error Types. *Neuropsychology*, *15*, 128-135.

62. Elvevag, B., Weinberger, D. R., & Goldberg, T. E. (2002). The phonological similarity effect in short-term memory serial recall in schizophrenia. *Psychiatry Research, 112*, 77-81.
63. Engle, R. W., Kane, M. J., & Tuholski, S. W. (1999). Individual differences in working memory capacity and what they tell us about controlled attention, general fluid intelligence, and functions of prefrontal cortex. In A. Miyake & P. Shah (Eds.), *Models of working memory* (pp. 102-134). Cambridge university press.
64. Ericsson, K. A. & Chase, W. G. (1982). Exceptional memory. *American Scientist, 70*, 607-615.
65. Faustman, W. O., Moses, J. A., Ficek, S. K., Winegarden, B., & Benton, A. L. (2001). Visuoperceptual test performance in schizophrenia: evaluating the component processes of visual memory. *Schizophrenia Research, 48*, 369-370.
66. Fleming, K., Goldberg, T. E., Gold, J. M., & Weinberger, D. R. (1995). Verbal working memory dysfunction in schizophrenia: use of a Brown-Peterson paradigm. *Psychiatry Research, 56*, 155-161.
67. Fleming, K., Goldberg, T. E., Binks, S., Randolph, C., Gold, J. M., & Weinberger, D. R. (1997). Visuospatial working memory in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry, 41*, 43-49.
68. Freedman, R., Coon, H., Myles-Worsley, M., Orr-Urtreger, A., Olincy, A., & Davis, A. (1997). Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proceedings of the National Academy of Science, 94*, 587-592.

69. Galton, F. (1883). *Inquiries into human faculty and its development*. (Everyman ed.) London: Dent.
70. Garrabe, J. (1992). *Histoire de la schizophrénie*. Paris: Seghers.
71. Gathercole, S. E. & Baddeley, A. D. (1989). Development of vocabulary in children and short-term phonological memory. *Journal of memory and language*, 28, 200-213.
72. Gattaz, W. F., Kohlmeyer, K., & Gasser, T. (1991). Computer tomographic studies in schizophrenia. In H.Hafner & W. F. Gattaz (Eds.), *Search for the causes of schizophrenia (vol. II)*. Berlin: Springer.
73. Glahn, D. C., Therman, S., Manninen, M., Huttunen, M., Kaprio, J., Lonqvist, J. et al. (2003). Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 53, 624-626.
74. Gold, J. M., Carpenter, C. J., Randolph, C., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (1997). Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 54, 159-165.
75. Gold, J. M., Wilk, C. M., McMahon, R. P., Buchanan, R. W., & Luck, S. J. (2003). Working memory for visual features conjunctions in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 112, 61-71.
76. Goldberg, T. E., Saint-Cyr, J. A., & Weinberger, D. R. (1990). Assessment of procedural learning and problem solving in schizophrenic patients by Tower of Hanoi type tasks. *Journal of Neuropsychology and Clinical Neuroscience*, 2, 165-173.

77. Gooding, D. C. & Tallent, K. A. (2004). Nonverbal working memory deficits in schizophrenia patients: Evidence of a supramodal executive processing deficit. *Schizophrenia Research*, 68, 189-201.

78. Gras-Vincendon, A., Danion, J. M., Grange, D., Bilik, M., Willard-Schroeder, D., Sichel, J. P. et al. (1994). Explicit memory, repetition priming and cognitive skill learning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 13, 117-126.

79. Green, D. M. & Swets, J. A. (1966). *Signal detection theory and psychophysics*. New York: Wiley.

80. Green, M. F., Kern, R. S., Robertson, M. J., Sergi, M. J., & Kee, K. S. (2000). Relevance of neurocognitive deficits for functional outcome in schizophrenia. In T.Sharma & P. Harvey (Eds.), *Cognition in schizophrenia* (pp. 178-192). Oxford University Press.

81. Heinrichs, R. W. & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 426-445.

82. Hitch, G. J., Halliday, M. S., Schaafstal, A. M., & Schraagen, J. M. C. (1988). Visual working memory in young children. *Memory & Cognition*, 16, 120-132.

83. Hitch, G. J. (1990). Developmental fractionation of working memory. In G.Vallar & T. Shallice (Eds.), *Neuropsychological impairments of short-term memory* (pp. 221-246). Cambridge: Cambridge university press.

84. Huron, C., Danion, J. M., Giacomoni, F., Grange, D., Robert, P., & Rizzo, L. (1995). Impairment of recognition memory with, but not without, conscious recollection in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1737-1742.

85. Huston, P. E. & Shakow, D. (1949). Learning capacity in schizophrenia: with special reference to the concept of deterioration. *American Journal of Psychiatry*, 105, 881-888.
86. Johnson, M. K. & Hirst, W. (1993). MEM: Memory subsystems as processes. In A.F.Collins, S. E. Gathercole, M. A. Conway, & P. E. Morris (Eds.), *Theories of memory* (pp. 241-286). East Sussex, England: Erlbaum.
87. Keefe, R. S. E. (2000). Working memory dysfunction and its relevance to schizophrenia. In T.Sharma & P. Harvey (Eds.), *Cognition in schizophrenia* (pp. 16-50). Oxford University Press.
88. Kenny, J. T. & Meltzer, H. Y. (1991). Attention and higher cortical functions in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry*, 3, 269-275.
89. King, J. & Just, M. A. (1991). Individual differences in syntactic processing: The role of working memory. *Journal of memory and language*, 30, 580-602.
90. Klingberg, T. (1998). Concurrent performance of two working memory tasks: potential mechanisms of interference. *Cerebral Cortex*, 8, 593-601.
91. Kolb, B. & Whishaw, I. Q. (1983). Performance of schizophrenic patients on tests sensitive to left of right frontal, temporal, or parietal function in neurological patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 171, 435-443.
92. Kornetsky, C., Petit, M., & Wynne, R. (1959). A comparison of the psychological effects of the acute and chronic administration of chlorpromazine and

secobarbital (quinalbarbitone) in schizophrenics patients. *Journal of Mental Science*, 105, 190-198.

93. Kraepelin, E. (1899). *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. (6 ed.) Leipzig.

94. Kroll, N. E., Parks, T., Parkinson, S. R., Bieber, S. L., & Johnson, A. L. (1970). Short-term memory while shadowing: Recall of visually and aurally presented letters. *Journal of Experimental Psychology*, 85, 220-224.

95. Kyllonen, P. C. & Stephens, L. (1990). Cognitive abilities as determinants of success in acquiring logic skill. *Learning and Individual Differences*, 2, 129-160.

96. Leiderman, E. A. & Strejilevich, S. A. (2004). Visuospatial deficits in schizophrenia: central executive and memory subsystems impairments. *Schizophrenia Research*, 68, 217-223.

97. Lewis, R. (2004). Should cognitive deficit be a diagnostic criterion for schizophrenia? *J Psychiatry Neuroscience*, 29, 102-113.

98. Logie, R. H. (1986). Visuo-spatial processing in working memory. *Quarterly journal of experimental psychology*, 38, 229-247.

99. Logie, R. H., Zucco, G. M., & Baddeley, A. D. (1990). Interference with visual short-term memory. *Acta Psychologica*, 75, 55-74.

100. Logie, R. H. & Marchetti, C. (1991). Visuo-spatial working memory: Visual, spatial or central executive? In R.H.Logie & M. Denis (Eds.), *Mental images in human cognition* (pp. 105-115). Amsterdam: Elsevier.

101. Logie, R. H. (1995a). The visual and the spatial. In *Visuo-spatial working memory* (pp. 52-61). Hove, England: Lawrence Erlbaum Associates.
102. Logie, R. H. (1995b). *Visuo-spatial working memory*. Hove, England: Lawrence Erlbaum Associates.
103. Logie, R. H. & Duff, S. C. (1996). Processing and storage in working memory: Multiple components? In Chicago, IL.
104. Logie, R. H. & Pearson, D. G. (1997). The inner eye and the inner scribe of visuo-spatial working memory: Evidence from developmental fractionation. *European journal of cognitive psychology*, 9, 241-257.
105. Logie, R. H., Della Sala, S., Wynn, V., & Baddeley, A. D. (2000). Visual similarity effects on immediate serial recall. *Quarterly journal of experimental psychology*, 53, 626-646.
106. Luck, S. J. & Vogel, E. K. (1997). The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature*, 390, 279-281.
107. MacDonald, M. E. & Gusella, J. F. (1996). Huntington's disease: translating a CAG repeat into a pathogenic mechanism. *Current Opinion in Neurobiology*, 6, 638-643.
108. Macmillan, N. A. & Creelman, C. D. (1991). *Detection theory: A user's guide*. Cambridge: Cambridge University Press.
109. Mathalon, D. H., Heinks, T., & Ford, J. M. (2004). Selective Attention in Schizophrenia: Sparing and Loss of Executive Control. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1-12.

110. McGhie, A. & Chapman, J. (1961). Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *British journal of medical psychology*, 34, 103-116.
111. McKenna, P. J., Mortimer, A. M., & Hodges, J. R. (1994). Semantic memory and schizophrenia. In A.S.David & J. Cutting (Eds.), *The neuropsychology of schizophrenia* (pp. 163-178). Lawrence Erlbaum Associates.
112. Michel, L., Danion, J. M., Grange, D., & Sandner, G. (1999). Cognitive skill learning and schizophrenia: implications for cognitive remediation. *Neuropsychology*, 12, 1-11.
113. Miller, G. A. (1956). The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, 63, 81-97.
114. Miller, G. A., Galanter, E., & Pribram, K. H. (1960). *Plans and the structure of behaviour*. New York: Holt, Rinehart & Winston.
115. Milner, B. (1971). Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *British Medical Bulletin*, 27, 272-277.
116. Mitchell, K. J., Johnson, M. K., Raye, C. L., Mather, M., & D'Esposito, M. (2000a). Aging and reflective processes of working memory: binding and test load deficits. *Psychology and Aging*, 15, 527-541.
117. Mitchell, K. J., Johnson, M. K., Raye, C. L., & D'Esposito, M. (2000b). fMRI evidence of age-related hippocampal dysfunction in feature binding in working memory. *Brain Research: Cognitive Brain Research*, 10, 197-206.

118. Miyake, A. & Shah, P. (1999). *Models of working memory: mechanisms of active maintenance and executive control*. Cambridge: Cambridge University Press.
119. Morris, N. & Jones, D. M. (1990). Memory updating in working memory: The role of the central executive. *British journal of psychology*, 81, 111-121.
120. Mueser, K. T. (2000). Cognitive functioning, social adjustment and long term outcome in schizophrenia. In T.Sharma & P. Harvey (Eds.), *Cognition in schizophrenia* (pp. 157-177). Oxford University Press.
121. Murray, D. J. (1968). Articulation and acoustic confusability in short-term memory. *Journal of Experimental Psychology*, 78, 679-684.
122. Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, 12, 313-324.
123. Newell, A. & Simon, H. A. (1972). *Human problem solving*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.
124. Nieuwenstein, M. R., Aleman, A., & de Haan, E. H. F. (2001). Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. *Journal of Psychiatric Research*, 35, 119-125.
125. Norman, D. A. & Schalllice, T. (1986). Attention to action: willed and automatic control of behaviour. In R.J.Davidson, G. E. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation* (R.J. Davidson et al. ed., pp. 1-18). New York: Plenum Press.

126. Organisation Mondiale de la Santé (OMS/WHO) (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical description and diagnostic guideline*. Geneva: WHO Press.
127. Overall, J. E. & Gorham, D. R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*, 10, 799-812.
128. Palmer, B. W. & Heaton, R. K. (2000). Executive dysfunction in schizophrenia. In T.Sharma & P. Harvey (Eds.), *Cognition in schizophrenia* (pp. 51-72). Oxford University Press.
129. Park, S. & Holzman, P. S. (1992). Schizophrenics show spatial working memory deficit. *Archives of General Psychiatry*, 49, 975-982.
130. Park, S., Holzman, P. S., & Goldman-Rakic, P. S. (1995). Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 52, 821-828.
131. Perry, W., Potterat, E. G., & Braff, D. L. (2001). Self-monitoring enhances Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with schizophrenia: performance is improved by simply asking patients to verbalize their sorting strategy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 344-352.
132. Prabhakaran, V., Narayanan, K., Zhao, Z., & Gabrieli, J. D. (2000). Integration of diverse information in working memory within the frontal lobe. *Nature Neuroscience*, 3, 85-90.

133. Pukrop, R., Matuschek, E., Ruhrmann, S., Brockhaus-Dumke, A., Tendolkar, I., Bertsch, A. et al. (2003). Dimensions of working memory dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 62, 259-268.
134. Quinn, J. G. & McConnell, J. (1996). Irrelevant pictures in visual working memory. *Quarterly journal of experimental psychology A*, 49, 200-215.
135. Rizzo, L., Danion, J. M., Van der Linden, M., Grange, D., & Rohmer, J. G. (1996a). Impairment of memory for spatial context in schizophrenia. *Neuropsychology*, 10, 376-384.
136. Rizzo, L., Danion, J. M., Van der Linden, M., & Grange, D. (1996b). Patients with schizophrenia remember that an event has occurred, but not when. *British Journal of Psychiatry*, 168, 427-431.
137. Rouillon, F., Lepine, J. P., & Terra, J. L. (1995). *Epidémiologie psychiatrique*. Upjohn, Duphar.
138. Rushe, T. M., Morris, R. G., Miotto, E. C., Feigenbaum, J. D., Woodruff, P. W., & Murray, R. M. (1999). Problem-solving and spatial working memory in patients with schizophrenia and with focal frontal and temporal lobe lesions. *Schizophrenia Research*, 37, 21-33.
139. Salamé, P. & Baddeley, A. D. (1982). Disruption of short-term memory by unattended speech: Implications for the structure of working memory. *Journal of verbal learning and verbal behavior*, 21, 150-164.
140. Salamé, P. & Baddeley, A. D. (1987). Noise, unattended speech and short-term memory. *Ergonomics*, 30, 1185-1193.

141. Salamé, P. & Baddeley, A. D. (1989). Effects of background music of phonological short-term memory. *Quarterly journal of experimental psychology*, 41A, 107-122.
142. Salamé, P., Danion, J. M., Peretti, S., & Cuervo, C. (1998). The state of functioning of working memory in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 30, 11-29.
143. Schacter, D. L., Norman, K. A., & Koutstaal, W. (1998). The cognitive neuroscience of constructive memory. *Annual Review of Psychology*, 49, 289-318.
144. Schwartz, B. L., Howard, D. V., Howard, J. H., Jr., Hovaguimian, A., & Deutsch, S. I. (2003). Implicit learning of visuospatial sequences in schizophrenia. *Neuropsychology*, 17, 517-533.
145. Shallice, T. & Warrington, E. K. (1970). Independent functioning of verbal memory stores: A neuropsychological study. *Quarterly journal of experimental psychology*, 22, 261-273.
146. Silver, H., Feldman, P., Bilker, W., & Gur, R. C. (2003). Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1809-1816.
147. Silverstein, A. B. (1982). Two- and four- subtest short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. *J.Consult.Clin.Psychol.*, 50, 415-418.
148. Smyth, M. M. & Pendleton, L. R. (1989). Working memory for movements. *Quarterly journal of experimental psychology*, 41, 235-250.

149. Snodgrass, J. G. & Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning*, 6, 174-215.
150. Spitzer, M. (1997). A cognitive neuroscience view of schizophrenic thought disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 29-50.
151. Squire, L. R. (1986). Mechanisms of memory. *Science*, 232, 1612-1619.
152. Stanislaw, H. & Todorov, N. (1999). Calculation of signal detection theory measures. *Behav.Res.Methods Instrum.Comput.*, 31, 137-149.
153. Stefurak, L. & Boynton, R. M. (1986). Independence of memory for categorically different colors and shapes. *Perception & Psychophysics*, 39, 164-174.
154. Stip, E., Lussier, I., Babai, M., Debrulle, B., & Edard, M. (1995). Cognitive decline in young drugnaive schizophrenics. *Schizophrenia research*, 15, 135.
155. Stirling, J. D., Hellewell, J. S. E., & Hewitt, J. (1997). Verbal working memory impairments in schizophrenia: no sparing of short-term recall. *Schizophrenia Research*, 25, 85-95.
156. Stratta, P., Daneluzzo, E., Prosperini, P., Bustini, M., Mattei, P., & Rossi, A. (1997). Is Wisconsin Card Sorting Test performance related to 'working memory' capacity? *Schizophrenia Research*, 27, 11-19.

157. Tamlyn, D., McKenna, P. J., Mortimer, A. M., Lund, C. E., Hammond, S., & Baddeley, A. D. (1992). Memory impairment in schizophrenia: its extent, affiliations and neuropsychological character. *Psychological Medicine*, 22, 101-115.
158. Treisman, A. (1999). Solutions to the binding problem: progress through controversy and convergence. *Neuron*, 24, 105-110.
159. Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), (pp. 381-403). *Organisation of memory*. New York: Academic Press.
160. Tulving, E. (1983). *Elements of episodic memory*. Oxford: Clarendon Press.
161. Tulving, E. (1985). Memory and consciousness. *Canadian Psychologist*, 26, 1-12.
162. Vallar, G. & Baddeley, A. D. (1984). Fractionation of working memory: neuropsychological evidence for a phonological short-term store. *Journal of verbal learning and verbal behavior*, 23, 151-161.
163. Vecchi, T., Monticellai, M. L., & Cornoldi, C. (1995). Visuo-spatial working memory: structures and variables affecting a capacity measure. *Neuropsychologia*, 33, 1549-1564.
164. Walker, P., Hitch, G. J., & Duroe, A. (1993). The effect of visual similarity on short-term memory for spatial location: Implications for the capacity of visual short-term memory. *Acta Psychologica*, 83, 203-224.

165. Wechsler, D. (1997). *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition*. San Antonio: Psychological Corporation.
166. Weinberger, D. R. (1988). Premorbid neuropathology in schizophrenia. *Lancet, ii*, 959-960.
167. Wexler, B. E., Stevens, A. A., Bowers, A. A., Sernyak, M. J., & Goldman-Rakic, P. S. (1998). Word and tone working memory deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 55*, 1093-1097.
168. Wheeler, M. E. & Treisman, A. (2002). Binding in short-term visual memory. *Journal of Experimental Psychology: General, 131*, 48-64.
169. Wickelgren, W. A. (1965). Short-term memory for phonemically similar lists. *American Journal of Psychology, 78*, 567-574.
170. Wilson, B. A. & Baddeley, A. D. (1988). Semantic, episodic and autobiographical memory in a post-meningitic amnesic patient. *Brain and Cognition, 8*, 31-46.

9. Publications et communications

Publication à laquelle ces travaux ont donné lieu

Burglen, F., Marczewski, P., Mitchell, K. J., Van der Linden, M., Johnson, M. K., Danion, J.-M., Salamé P. (2004). Impaired performance in a working memory binding task in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 125, 247-255.

Communications orales auxquelles ces travaux ont donné lieu

Burglen, F. : Le processus de binding en mémoire de travail : évaluation chez des sujets sains et des patients schizophrènes. Club Valoriser Votre Recherche, Laboratoire Servier, Paris, Décembre 2003.

Burglen, F. : *Working memory, verbal and schizophrenia*. 7ème rencontre 'Schizophrénies Sans Frontières' « New advances in schizophrenia research », Strasbourg, Septembre 2002.

Communications affichées auxquelles ces travaux ont donné lieu

Salamé P., **Burglen F.**, Marczewski P., Danion J.-M. : Working memory deficit in schizophrenia using a visuo-spatial binding task. Eighth European Workshop on Imagery and Cognition 2001, Saint-Malo, April 2001.

Salamé P., **Burglen F.**, Danion, J.-M. : Working memory deficit in schizophrenia using a visuo-spatial binding task, ESCOP 2001, Edinburgh, September 2001.

Burglen F., Salamé P., Danion J-M. : Contribution of working memory to binding in healthy subjects and patients with schizophrenia, Saarbrücken, April 2002.

Salamé P., **Burglen F.**, Mitchell, KJ., Johnson, MK., Van der Linden, M., Danion J-M. : Working memory, object-location binding, and schizophrenia. 2nd International Conference on Working Memory, Kyoto, August 2004.

Publications soumises

Differential disruptions of working memory components in schizophrenia in an object-location binding task using the suppression paradigm. Journal of Psychiatric Research.

Further evidence for a qualitatively preserved verbal working memory in schizophrenia. Cognitive neuropsychology.

10. Annexes

DÉCLARATION DE CONSENTEMENT LIBRE ET ÉCLAIRÉ (Etude 1)

Je soussigné(e),

Nom :

Prénoms :

Date de naissance :

Adresse

déclare que :

Il m'a été demandé de participer à une étude concernant certains aspects de la mémoire. Cette étude comporte plusieurs séances espacées dans le temps et dans chaque séance il y a des tests qui comprennent des exercices de mémoire spatiale de formes ou d'objets, de raisonnement, ou de lecture. Chaque séance durera 1 heure et quart environ.

C'est en toute connaissance de cause que je donne mon consentement à cette étude.

En contrepartie de ma participation à l'étude, je percevrai une indemnité de 100.-FF par séance expérimentale. Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Je peux à tout moment me retirer de cette étude et ceci quelle qu'en soit la raison.

Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes qui collaborent à la recherche et, éventuellement, par un représentant des autorités de santé.

Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires.

Fait à, le

Signature de l'investigateur

Signature du participant

précédée de la mention "lu et approuvé"

NOTICE D'INFORMATION

(Etude 1)

Je vous propose de participer à une étude dont le but est d'évaluer certains aspects de la mémoire. C'est une étude scientifique menée en collaboration avec des médecins de la clinique psychiatrique et qui comporte quelques tests de courte durée. Ces tests comprennent des exercices de mémorisation spatiale de formes ou d'objets, de raisonnement, ou de lecture. La réalisation de ces tests se fera en plusieurs séances d'une heure et quart chacune environ. En contrepartie de votre participation, vous percevrez une indemnité de 100.-FF par séance de test.

Cette étude ne présente ni risque ni contrainte, hormis celle de passer des épreuves de mémoire.

Bien entendu, vous êtes entièrement libre d'accepter ou non de participer à cette étude. Si vous acceptez, vous restez libre de vous désister à tout moment.

Toutes les données vous concernant, issues de cette étude, pourront être utilisées à des fins scientifiques, sans que votre identité ne soit dévoilée.

Conformément à la loi du 20 décembre 1988 (loi 88-1138), relative à la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale, cette étude a obtenu l'avis favorable du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale d'Alsace No 1 - Strasbourg, auquel elle a été soumise. De même, si vous êtes d'accord pour participer à cette étude, vous voudrez bien donner votre consentement écrit sur le formulaire ci-joint.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT
(Etude 2)

Je soussigné(e),

Nom Prénom

Date de naissance

Adresse

.....

Titre identifiant la recherche : *Le “binding” en mémoire de travail.*

Je déclare avoir reçu et lu la notice d’information se référant au projet ci-dessus. J’ai bien compris qu’il s’agissait d’une étude de psychologie ne comprenant que des tests comportementaux.

Je comprends parfaitement le caractère de recherche médicale de cette étude.

Je m’engage à ne pas participer à une autre recherche biomédicale simultanément à celle-ci.

Je percevrai une indemnité de 22 € pour chaque séance de test.

Je peux à tout moment me retirer de l’étude et ceci quelle qu’en soit la raison.

Après avoir obtenu une réponse satisfaisante à toutes mes questions, c’est en toute connaissance de cause que j’accepte de participer à cette recherche dans les conditions précisées ci-dessus.

Fait à, le

Signature de l’investigateur ou du
médecin qui le représente

Signature précédée de la mention “ lu et
approuvé”

NOTICE D'INFORMATION (Etude 2)

Titre identifiant la recherche : *Le “binding” en mémoire de travail.*

Par la présente, nous vous demandons de bien vouloir collaborer à une étude scientifique sur les mécanismes de mémorisation à court terme.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser.

Votre participation à l'étude ne nécessitera l'utilisation ni de médicament ni d'administration de produit de contraste et ne vous soumettra à aucune irradiation ionisante.

Présentation générale et indemnisation

L'objectif de cette étude est de déterminer les mécanismes par lesquels le cerveau parvient à maintenir une série d'informations en mémoire à court terme, et cela en fonction de leur configuration. Ce maintien peut être plus altéré dans certaines configurations que dans d'autres en fonction des troubles dont vous souffrez. Votre participation à cette étude permettra de mieux comprendre l'origine de cette altération.

Cette étude se déroulera en plusieurs séances d'environ 1h30, au cours desquelles il vous sera demandé de garder en mémoire certaines informations dans différentes configurations. Ces épreuves s'accompagneront de tests psychologiques standards.

Vous percevrez une indemnité de 22 € par séance.

Dispositions légales

Les procédures médicales de cette étude sont conformes à la déclaration d'Helsinki et à la Loi du 20 décembre 1988, modifiée le 23 janvier 1990, relative à la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale. Votre nom sera inscrit sur le Fichier National des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct. Vous pouvez vérifier les données vous concernant en vous adressant auprès du Pr. J-M Danion (INSERM U405 – Clinique Psychiatrique – Hôpitaux Universitaires de Strasbourg) ou du Ministère de la Santé. Les données de ce fichier seront détruites à l'issue d'un délai de 12 mois suivant le début de la dernière participation à cette recherche.

La période d'exclusion au cours de laquelle vous ne pouvez pas participer à une autre recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct est de 1 jour après le dernier examen.

Les informations recueillies sont la propriété de l'investigateur (Pr. J-M Danion), et sont traitées confidentiellement. Elles pourront faire l'objet de présentations scientifiques ou de publications dans la presse médicale et scientifique, mais dans aucun cas votre nom ne figurera avec les données et aucun document ne contiendra d'informations susceptibles de vous identifier. Pendant l'étude, un code constitué des trois premières lettres de votre nom et des deux premières lettres de votre prénom vous sera attribué.

Conformément à la loi, les promoteurs ont contracté une assurance qui couvrira les risques encourus lors de l'étude.

Cette recherche a fait l'objet d'une demande d'avis au Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale d'Alsace I – Strasbourg, qui a émis un avis favorable en date du 10 / 09 / 2002.

La signature du consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leur responsabilité. Vous conserverez tous vos droits garantis par la loi. Pour tout renseignement complémentaire, vous pouvez contacter le Pr J-M Danion 03.88.11.60.37.

11. Index des figures et tableaux

Figure 1. Représentation du modèle de Baddeley, d'après Baddeley et al., 1974.....	4
Figure 2. Représentation du modèle de Baddeley, d'après Baddeley 2000	16
Figure 3. Représentation graphique de la tâche de binding.....	46
Figure 4. Taux de fausses alarmes en fonction des conditions de test pour chaque groupe (19 patients schizophrènes et 25 sujets contrôles).	53
Figure 5. Temps des réponses correctes en fonction des conditions de test et du type de stimulus pour chaque groupe.	54
Figure 6. Représentation de la suppression visuo-spatiale dans la tâche de binding.....	70
Figure 7. Décours temporel de la tâche de binding 2. L'ordre des conditions O, L et C était contrebalancé.....	73
Figure 8. d' en fonction de la modalité de suppression pour chaque groupe dans la condition "Objet".	78
Figure 9. d' en fonction de la modalité de suppression pour chaque groupe dans la condition "Localisation".....	79
Figure 10. d' en fonction de la modalité de suppression pour chaque groupe dans la condition "Combinaison".	81
Figure 11. Représentation du dispositif utilisé pour la modalité de suppression visuo-spatiale dans les tâches verbales.....	95
Figure 12. Proportion de rappel sériel correct en fonction des positions sérielles dans la tâche d'empan de phrases pour les deux groupes de participants. Le premier cadran représente la condition de base (N), les autres modalités de suppression (AS, VS et ES) sont représentées ensuite.....	100
Figure 13. Proportion de rappel sériel correct en fonction des positions sérielles dans la tâche d'empan de mots pour les deux groupes de participants. Le premier cadran représente la condition de base (N), les autres modalités de suppression (AS, VS et ES) sont représentées ensuite.....	102
Tableau 1. Caractéristiques cliniques du groupe de patients schizophrènes	43
Tableau 2. Moyennes et erreurs standards des taux de H, FA et H-FA dans chacune des conditions expérimentales pour les 25 sujets contrôles et les 25 patients schizophrènes. Voir le texte pour ce qui concerne les 19 patients schizophrènes.....	49
Tableau 3. Caractéristiques cliniques du groupe de patients schizophrènes	67
Tableau 4. Moyennes et erreurs standards des tâches d'empan et de la tâche de compréhension dans les groupes de 22 patients schizophrènes et 24 sujets contrôles.....	75

Tableau 5. Moyennes et erreurs standard de la proportion de détection correcte (H) et fausses alarmes (FA) en fonction de la condition et de la modalité de suppression pour 22 patients et 24 sujets contrôles.....	76
Tableau 6. Moyennes et écarts types du temps de réponses correctes en fonction de la condition et de la modalité de suppression pour 22 patients et 24 sujets contrôles.	83
Tableau 7. Coefficients de corrélations et les probabilités associées entre le QI et les scores dans chaque condition expérimentale dans la tâche d'empan de phrases et de la tâche d'empan de mots pour les patients schizophrènes et le groupe contrôle (les corrélations significatives sont en gras).....	104

Table des matières

1. Introduction.....	1
2. La mémoire de travail.....	3
2.1. Généralités	3
2.2. Le modèle de mémoire de travail de Baddeley	4
2.2.1. La boucle phonologique.....	5
2.2.1.1. Similitude phonémique.....	5
2.2.1.2. Longueur des mots	6
2.2.1.3. La suppression articulatoire	7
2.2.1.4. L'effet du langage non pertinent.....	8
2.2.2. Le registre visuo-spatial.....	9
2.2.2.1. Une composante visuelle et une composante spatiale.....	10
2.2.2.2. Comment tester la composante visuelle et la composante spatiale ?	11
2.2.3. La boucle phonologique et le registre visuo-spatial	12
2.2.4. Le centre exécutif	13
2.2.5. Le buffer épisodique	15
2.3. Le modèle de mémoire de travail de Engle	19
3. La schizophrénie	21
3.1. Aspects cliniques.....	21
3.2. Aspects cognitifs.....	23
3.2.1. Cognition et schizophrénie	23
3.2.1.1. Troubles de l'attention.....	24
3.2.1.2. Troubles mnésiques.....	25
3.2.2. Mémoire de travail et schizophrénie	28
3.2.2.1. La boucle phonologique.....	28
3.2.2.2. Le registre visuo-spatial	29
3.2.2.3. Le centre exécutif.....	30
3.2.2.4. L'état de fonctionnement de la mémoire de travail dans la schizophrénie selon le modèle de Baddeley	31
3.3. Le binding	33
3.4. Le binding et la schizophrénie	38
4. Binding, mémoire de travail et schizophrénie (étude 1)	41
4.1. Position du problème	41
4.2. Hypothèses.....	41
4.3. Matériel et Méthode	42
4.3.1. Les participants.....	42
4.3.2. Procédure générale	44
4.3.3. Tâche de binding	45
4.3.3.1. Méthode	45
4.3.3.2. Protocole expérimental	47
4.3.4. Modèle d'analyse	48
4.4. Résultats.....	49
4.4.1. Analyse de la précision.....	49

4.4.1.1.	Analyse du taux de H-FA	50
4.4.1.2.	Analyse du taux de FA	50
4.4.1.3.	Analyses complémentaires	51
4.4.2	Analyse de la vitesse de réponse	54
4.4.3	Analyses additionnelles	55
4.5.	Discussion de la première étude	56
5.	Le binding et les composantes du modèle de Baddeley (étude 2)	63
5.1.	Position du problème	63
5.2.	Hypothèses	64
5.3.	Matériel et Méthode	66
5.3.1	Les participants	66
5.3.2	La tâche de binding	68
5.3.3	Les modalités de suppression	68
5.3.3.1.	La suppression articulatoire (AS)	69
5.3.3.2.	La suppression visuo-spatiale (VS)	69
5.3.3.3.	La suppression exécutive (ES)	70
5.3.4	Tâches additionnelles	70
5.3.5	Protocole expérimental	71
5.3.6	Modèle d'analyse	74
5.4.	Résultats	74
5.4.1	La précision dans la tâche de binding	75
5.4.1.1.	Conditions	78
5.4.1.2.	Modalités de suppression	82
5.4.2	Temps de réponses correctes dans la tâche de binding	83
5.4.3.	La tâche de compréhension	84
5.5.	Discussion	85
6.	Généralité / spécificité des déficits de la mémoire de travail dans la schizophrénie (étude 3)	92
6.1.	Position du problème	92
6.2.	Hypothèses	93
6.3.	Matériel et Méthode	94
6.3.1	Les participants	94
6.3.2	Les tâches d'empan	94
6.3.3	Les modalités de suppression	95
6.3.4	La tâche de compréhension	96
6.3.5	Protocole expérimental	96
6.3.6	Cotation des réponses et modèle d'analyse	97
6.4.	Résultats	98
6.4.1	La tâche d'empan de phrases	98
6.4.2	La tâche d'empan de mots	101
6.4.3	Corrélation et analyse de covariance	103
6.5.	Discussion	105
7.	Synthèse générale	108

8. Bibliographie.....	114
9. Publications et communications	136
10. Annexes.....	138
11. Index des figures et tableaux.....	143

Résumé

Ce travail a visé l'étude du fonctionnement de la mémoire de travail selon le modèle de Baddeley chez le patient schizophrène. Il s'est focalisé sur le mécanisme de binding, et sur le fonctionnement de la boucle phonologique. Le binding est important dans l'intégration d'informations physique, temporelle et spatiales sous forme d'épisodes.

Une première expérimentation a vérifié l'existence d'un mécanisme de binding en mémoire de travail dans une tâche de binding objet-localisation. Les résultats ont montré qu'un mécanisme de binding existait en mémoire de travail et qu'il était perturbé chez les patients schizophrènes.

Les raisons de cette perturbation ont été examinées dans une deuxième étude. L'étude a recouru à l'application de la technique de suppression afin de provoquer des perturbations sélectives des composantes du modèle au cours de la réalisation de la tâche de binding. Les résultats obtenus ont été contrastés. Si des preuves expérimentales probantes de l'existence du buffer épisodique et de son implication spécifique dans le mécanisme de binding n'ont pas pu être fournies, en revanche, les performances des patients schizophrènes, non des sujets sains, ont montré que les opérations de binding objet-localisation impliquaient majoritairement la dimension visuo-spatiale.

La troisième étude, enfin, a porté sur la boucle phonologique et a examiné les effets de tâches secondaires de suppressions sélectives sur deux tâches primaires de rappel sériel de mots isolés ou de phrases. Les résultats obtenus dans chacune des deux tâches verbales ont montré que le fonctionnement de cette composante était préservé dans la schizophrénie.

Ces résultats montrent que le binding intervient dans la création d'épisodes à destinations temporaires ou plus permanentes. Ils invitent également à l'élaboration de programmes de rééducation cognitive basés sur le fonctionnement préservé de la mémoire de travail verbale des patients schizophrènes.