

THESE

Présentée par David LUCK

Pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université Louis Pasteur Strasbourg I

Discipline : Sciences du Vivant
Spécialité : Neurosciences

**Etudes comportementales et anatomo-fonctionnelles du
processus de binding en mémoire de travail chez le sujet
sain et le patient schizophrène**

Soutenue publiquement le 30 novembre 2006 devant la commission d'examen
constituée par :

Directeur de Thèse : Pr. Jean-Marie Danion
Rapporteur Interne : Pr. Guy Sandner
Rapporteur Externe : Pr. Francis Eustache
Rapporteur Externe : Pr. Nicolas Franck
Examineur : Pr. Rémy Schlichter
Membre Invité : Dr. Jack Foucher

UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR – STRASBOURG I

Ecole Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé

THESE

Présentée par David LUCK

Pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université Louis Pasteur Strasbourg I

Discipline : Sciences du Vivant
Spécialité : Neurosciences

**Etudes comportementales et anatomo-fonctionnelles du
processus de binding en mémoire de travail chez le sujet
sain et le patient schizophrène**

Soutenue publiquement le 30 novembre 2006 devant la commission d'examen
constituée par :

Directeur de Thèse : Pr. Jean-Marie Danion
Rapporteur Interne : Pr. Guy Sandner
Rapporteur Externe : Pr. Francis Eustache
Rapporteur Externe : Pr. Nicolas Franck
Examineur : Pr. Rémy Schlichter
Membre Invité : Dr. Jack Foucher

Remerciements

Mes remerciements s'adressent en premier lieu aux membres du jury : au Pr. Rémy Schlichter qui a accepté de présider ce jury de thèse, aux Pr. Francis Eustache, Nicolas Franck et Guy Sandner qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail de thèse. Merci pour la qualité et la pertinence de votre questionnement scientifique.

Je tiens à exprimer ma plus profonde reconnaissance au Professeur Jean-Marie Danion pour m'avoir accueilli au sein du Laboratoire de Physiopathologie Clinique et Expérimentale. Je tiens surtout à vous remercier pour votre indéfectible soutien durant ce travail de thèse. J'ai vivement apprécié la liberté dont j'ai pu jouir dans mon travail, aussi bien sur le plan conceptuel que dans la mise en œuvre des expérimentations. Cette qualité ne vous a jamais fait défaut, même lors de nos intenses discussions. Enfin, merci pour avoir contribué à la diffusion de mes recherches aux quatre coins du globe. Pour tout cela, je vous sais gré M. Danion.

Cette thèse ne serait pas non plus ce qu'elle est sans l'investissement du Dr. Jack Foucher. Je tiens avant tout à t'exprimer ma plus grande admiration pour ta pratique clinique. Je rends hommage à ton énergie, ton professionnalisme et ton empathie envers les patients. Toutes ces qualités ont su donner à mon travail une dimension humaine à laquelle je suis particulièrement sensible. Merci également pour tes larges connaissances en imagerie cérébrale, et scientifiques, qui ont donné corps à mon travail. Enfin, ce fut vraiment très agréable de laisser nos esprits vagabonder durant nos longs trajets.

Je voudrais également remercier les membres de mon équipe pour leur implication scientifique, technique et humaine dans cette expérience. Merci à Christine Ramala-Keller, Elisabeth Bacon, Pierre Salamé, Caroline Huron, Patrick Gries, Natacha Candelier, Julien Detour, Pierre Vidailhet, Anne Picard, et plus particulièrement à Bich-Thuy Pham et Isabelle Offerlin-Meyer avec qui j'ai eu plaisir à travailler. Merci aussi à Anne Giersch. Merci pour ta sympathie, ton soutien et pour ta passion de la recherche. Je n'oublie pas Elisabeth Ehrler et Barbara Lehn qui m'ont permis de préparer cette thèse dans les meilleures conditions. Je loue

la redoutable efficacité dont vous avez fait preuve, Barbara, pour la préparation de la soutenance de thèse.

Ce travail de thèse a été fait en collaboration avec deux autres unités de recherche. Je tiens à remercier Daniel Gounot, Corinne Marrer et Hélène Otzenberger du Laboratoire de Neuroimagerie in vivo (UMR 7004) avec qui nous avons mené les études d'IRMf. Je remercie également les membres de la FORENAP dont Peter Boeijinga, Bruno Feder, Yann Hodé et Laurent Soufflet pour le travail réalisé en MEG.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à l'ensemble des participants, et notamment aux patients, pour leur investissement et leur sérieux.

Je n'oublie pas non plus mes anciens compagnons de ma thèse d'avant. Je tiens à saluer les membres du « bureau des bras cassés » : Alexandra Bour, Yoann Dieu et Alexandre Seillier, auxquels je joins Olivia Lehmann et d'autres. Merci à vous pour tous ces agréables moments que nous avons pu avoir ensemble, avec les coups de cœur et les coups de gueule de chacun.

Je voudrais remercier plus particulièrement Georges Di Scala et Alain Marchand, mes premiers mentors. Merci à vous pour m'avoir apporté plus qu'un savoir scientifique. Merci surtout pour votre soutien moral, pour votre vision du monde et de la vie qui ont contribué à mon enrichissement personnel et intellectuel. Merci aussi pour tous ces moments que nous avons passé à refaire le monde et à essayer de donner un sens à notre recherche.

Enfin, un grand merci à celle qui a toujours été présente en toutes circonstances, j'ai nommé Karinette. Merci pour ton enthousiasme, pour ton énergie et ta compétence. Je me souviendrai toujours de nos semaines « d'opé » et de tes cours de serpière ;-)

C'est grâce au soutien de mes parents que je fus en mesure de soutenir cette thèse. Ils ont toujours été présents pour moi durant l'ensemble de mon parcours scolaire. Ils n'ont pas non plus succombé aux fréquents *a priori* d'un cursus de psycho. Last but not least, je remercie de tout cœur Céline Clément qui m'a soutenu et encouragé durant cette thèse, et qui semble encore vouloir me soutenir pour un temps.

Sommaire

INTRODUCTION.....	11
--------------------------	-----------

CONTEXTE THEORIQUE ET HYPOTHESES DE TRAVAIL.....	14
---	-----------

CHAPITRE 1. LA SCHIZOPHRENIE.....	15
-----------------------------------	----

1. <i>Aspects cliniques</i>	15
-----------------------------------	----

2. <i>Conséquences socio-économiques</i>	15
--	----

3. <i>Aspects génétiques et environnementaux : vers le modèle vulnérabilité- stress</i>	16
---	----

3.1. Facteurs génétiques.....	16
-------------------------------	----

Facteurs héréditaires.....	18
----------------------------	----

Gènes candidats.....	18
----------------------	----

3.2. Facteurs environnementaux.....	20
-------------------------------------	----

Expositions prénatales.....	20
-----------------------------	----

Complications obstétriques.....	21
---------------------------------	----

Traumatismes précoces.....	21
----------------------------	----

Urbanisme.....	21
----------------	----

Minorités ethniques et culturelles.....	22
---	----

Cannabis.....	22
---------------	----

4. <i>Aspects neurochimiques</i>	23
--	----

4.1. L'hypothèse dopaminergique.....	23
--------------------------------------	----

4.2. Hypothèse glutamatergique.....	24
-------------------------------------	----

4.3. Hypothèse sérotoninergique.....	25
--------------------------------------	----

5. <i>Aspects anatomiques et fonctionnels</i>	28
---	----

5.1. Atteintes structurelles macroscopiques.....	28
--	----

Modifications volumétriques.....	28
----------------------------------	----

Modifications morphologiques et cytoarchitectoniques.....	29
---	----

Modifications de la densité neuronale.....	29
--	----

Modifications de la taille neuronale.....	30
---	----

5.2. Atteintes anatomiques microscopiques.....	30
--	----

5.3. Atteintes de la substance blanche.....	31
---	----

5.4. Troubles fonctionnels : vers un trouble de l'intégration fonctionnelle ?.....	33
--	----

Un trouble de la connectivité locale : l'hypoactivité frontale.....	33
---	----

Un trouble de la connectivité globale : l'intégration fonctionnelle.....	34
--	----

6. <i>Aspects cognitifs</i>	36
-----------------------------------	----

6.1. Troubles attentionnels.....	36
----------------------------------	----

6.2. Troubles de la mémoire de travail.....	37
---	----

6.3. Troubles de la mémoire épisodique.....	38
---	----

CHAPITRE 2. LE BINDING EN MEMOIRE DE TRAVAIL.....	41
---	----

1. <i>Approche cognitive du binding</i>	41
---	----

1.1. Modèle de Baddeley.....	41
------------------------------	----

1.2. Modèle de Wheeler et Treisman.....	45
---	----

2. <i>Approches neurobiologique et neurophysiologique du binding</i>	49
--	----

2.1. Binding statique.....	49
----------------------------	----

2.2. Binding dynamique.....	51
-----------------------------	----

CHAPITRE 3. LA SCHIZOPHRENIE COMME ALTERATION DU BINDING ?.....	52
---	----

1. <i>Arguments comportementaux et cognitifs</i>	52
--	----

2. <i>Arguments neurobiologiques</i>	53
--	----

CHAPITRE 4. HYPOTHESES DE TRAVAIL.....	55
--	----

CONTRIBUTION EXPERIMENTALE.....	58
--	-----------

CHAPITRE 1. ADAPTATION DU PROTOCOLE DE PRABHAKARAN ET COLL. (2000) A L'ETUDE DU BINDING EN MEMOIRE DE TRAVAIL CHEZ LES PATIENTS SCHIZOPHRENES.....	59
--	----

1. <i>Matériel & méthodes</i>	60
---	----

1.1. Participants.....	60
------------------------	----

1.2. Appareils et stimuli.....	62
--------------------------------	----

1.3. Protocoles expérimentaux.....	62
------------------------------------	----

Tâche de binding.....	62
-----------------------	----

Tâches d'empan.....	63
---------------------	----

1.4. Procédure.....	66
---------------------	----

1.5. Analyse statistique.....	66
-------------------------------	----

2. <i>Résultats</i>	67
---------------------------	----

2.1. Conditions de binding.....	67
---------------------------------	----

2.2. Congruence.....	69
----------------------	----

2.3. Conditions de base	70
2.4. Analyses secondaires.....	71
2.5. Tâches d'empan	73
2.6. Analyses additionnelles.....	74
3. <i>Discussion</i>	74
CHAPITRE 2. EFFETS DU MODE DE PRESENTATION DES STIMULI ET DE LA NATURE DE L'INFORMATION TESTEE	79
1. <i>Matériel & méthodes</i>	79
1.1. Participants.....	79
1.2. Appareils et stimuli	80
1.3. Protocoles expérimentaux	80
Tâche de binding	80
Tâches d'empan	81
1.4. Procédure	82
1.5. Analyse statistique.....	82
2. <i>Résultats</i>	85
2.1. Condition binding.....	85
2.2. Conditions de base	86
2.3. Analyses secondaires.....	87
2.4. Tâches d'empan	89
2.5. Analyses additionnelles.....	89
3. <i>DISCUSSION</i>	90
CHAPITRE 3. INVESTIGATION IRMF DU PROCESSUS DE BINDING EN MEMOIRE DE TRAVAIL CHEZ LES SUJETS SAINS ET CHEZ LES PATIENTS SCHIZOPHRENES	94
1. <i>Méthodologie commune aux deux analyses</i>	94
1.1. Participants.....	94
1.2. Appareils et stimuli	96
1.3. Tâche comportementale	97
1.4. Protocole d'imagerie par RMN	99
1.5. Procédure	100
2. <i>Analyse 3a : investigation IRMf du processus de binding en mémoire de travail chez les sujets sains</i>	102
2.1. Analyses statistiques	102
Données comportementales.....	102
Données IRMf.....	103
2.2. Résultats	104
Données comportementales.....	104
Données IRMf.....	105
2.3. DISCUSSION	111
Données comportementales.....	113
Données IRMf.....	113
3. <i>Analyse 3b : investigation IRMf du processus de binding en mémoire de travail chez les patients schizophrènes</i>	120
3.1. Analyses statistiques	121
Données comportementales.....	121
Données IRMf.....	121
3.2. Résultats	122
Données comportementales.....	122
Données IRMf.....	125
Conditions de base	131
3.3. Discussion	131
Données comportementales.....	131
Données IRMf.....	133
DISCUSSION GENERALE.....	136
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	146
ANNEXES	174
ANNEXE1. CONSENTEMENTS POUR LES ETUDES 1 ET 2	175
ANNEXE 2. CONSENTEMENTS POUR L'ETUDE 3	179

Abbreviations

5-HT	5-hydroxy-tryptamine ou sérotonine
AC	administrateur central
AMS	aire motrice supplémentaire
ARNm	acide ribonucléique messager
ATV	aire tegmentale ventrale
BE	buffer épisodique
BP	boucle phonologique
CA	champ ammonique
CVS	calepin visuo-spatial
Da	dopamine
DC	détection correcte
DSM	diagnostic and statistical manual of mental disorders
DZ	dizygyote
EEG	électro-encéphalogramme
FIT	feature integration theory
GABA	acide gamma-amino butyrique
Glu	glutamate
IRM	imagerie par résonance magnétique
IRMf	imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
ITD	imagerie du tenseur de diffusion
LCR	liquide céphalo-rachidien
ME	mémoire épisodique
MEG	magnéto-encéphalogramme
MLT	Mémoire à long terme
MT	mémoire de travail
MZ	monozygote
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
PANSS	positive and negative syndrome scale
PCP	phencyclidine
QI	quotient intellectuel
RH	réponse hémodynamique
RjC	rejet correct

SANS	scale for the assessment of negative symptoms
SAPS	scale for the assessment of positive symptoms
SB	substance blanche
SG	substance grise
TEP	tomographie par émission de positrons
WAIS-R	Wechsler adult intelligence scale –Revised

Introduction

La schizophrénie est une pathologie fréquente dont la prévalence est élevée. Il s'agit d'une pathologie chronique et invalidante qui débute chez le jeune adulte, ce qui en fait un enjeu majeur de santé publique. Pourtant, sa physiopathologie reste peu connue. Une hypothèse récente stipule que la schizophrénie résulterait d'un trouble de l'intégration fonctionnelle (Tononi et Edelman, 2000). Elle permet l'interaction entre des neurones distincts afin aboutir à une assemblée globale unifiée. Cette fonction serait sous-tendue par le système mnésique hippocampique ou par le cortex préfrontal, mais les investigations restent encore divergentes. Ces structures sont des candidats potentiels d'autant plus intéressants qu'ils sont fréquemment décrits comme altérés dans la schizophrénie (Fletcher, 1998 ; Harrison, 2004).

Sur le plan cognitif, ce processus d'intégration est appelé binding. Il est essentiel à la création et au maintien de représentations unifiées et cohérentes du monde externe, en assurant l'intégration des éléments d'une même entité (objets, scène visuelle, événement, idées...). Ainsi, sa perturbation pourrait apparaître comme une reformulation cognitive du relâchement des associations, que Bleuler avait placé au cœur de la schizophrénie. Si les troubles du binding sont établis en mémoire épisodique, peu de choses sont connues concernant le binding en mémoire de travail. De plus, le peu d'études consacrées à cette question sont contradictoires. Ainsi, ce travail de thèse propose de contribuer à la compréhension des mécanismes cognitifs et neuronaux du processus de binding en mémoire de travail dans la schizophrénie.

La première partie de ce manuscrit introduit les concepts théoriques liés à la schizophrénie et au binding. Une description des différentes étiologies et des troubles de cette pathologie est donnée, allant de la génétique à la cognition. Nous développons ensuite le concept de binding en mémoire de travail en nous basant sur des arguments cognitifs et neuronaux, puis nous précisons la pertinence de l'étude de ce processus dans la physiopathologie de la schizophrénie. Enfin, les hypothèses théoriques de notre cadre de travail sont présentées.

Après la présentation des aspects théoriques, notre contribution expérimentale s'articule autour d'une double approche : 1) par une approche en psychologie cognitive (**études 1 et 2**), nous avons cherché à valider l'hypothèse d'un déficit spécifique du processus de binding en mémoire de travail chez les patients schizophrènes. Ces études s'inscrivent dans

la continuité des travaux menés au sein de notre laboratoire (Danion et coll., 1999 ; Burglen et coll., 2004) ; (2) par une approche en neuropsychologie cognitive (**étude 3**), nous avons cherché à préciser le substrat neuronal impliqué dans la gestion des représentations intégrées grâce à l'IRMf. Une première analyse a d'abord été menée uniquement chez les sujets sains (**analyse 3a**), puis étendue aux patients souffrant de schizophrénie (**analyse 3b**). A notre connaissance, cette dernière investigation n'a jamais été rapportée dans la littérature.

Enfin, une synthèse des résultats issus de ces deux approches est effectuée. Nos données sont examinées à la lumière des travaux de la littérature afin de proposer un modèle théorique plus global.

Contexte théorique et hypothèses de travail

Chapitre 1. La schizophrénie

1. Aspects cliniques

Il faudrait remonter au début du 19^{ème} siècle pour trouver avec Pinel (1745-1829) les premières descriptions de ce qui pourrait s'apparenter à la schizophrénie. Mais c'est vraiment le concept de *Dementia Praecox* de Kraepelin (1899) qui posa les bases modernes de la pathologie. En 1911, Bleuler utilisa pour la première fois le terme de schizophrénie, signifiant littéralement « esprit/ cerveau coupé/ divisé » (pour une description plus exhaustive de l'historique voir thèse de Foucher, 2007). Actuellement, les cliniciens se réfèrent essentiellement au DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - dernière édition : IV TR) (American Psychiatric Association, 2000) ou à la CIM (Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes – dernière édition : 10) (OMS, 1992). La communauté scientifique a généralement adopté le DSM dans ses versions successives, permettant ainsi de mieux comparer les études scientifiques par l'homogénéisation des critères diagnostiques. Une description détaillée des critères diagnostiques du DSM-IV, ainsi que des différentes formes de schizophrénie est présentée à l'encart 1.

2. Conséquences socio-économiques

La schizophrénie est une pathologie fréquente dont la prévalence (i.e. la proportion de personnes atteintes de la pathologie et toujours vivants à un temps donné) sur la population mondiale est d'environ 1 %, et dont l'incidence (i.e. la proportion de nouveaux cas par an) varie entre 0,16 et 0,42 ‰. En France, on estime à environ 225000 le nombre de prises en charge pour schizophrénie (secteurs publique et privé confondus) par année (Rouillon et Limosin, 1997). La schizophrénie reste une pathologie ayant un fort coût économique, social et humain. Plusieurs caractéristiques de la pathologie sont à considérer lors de l'évaluation de son coût. La pathologie entraîne fréquemment une désadaptation sociale et professionnelle provenant à la fois de la pathologie elle-même, mais également de certains traitements. Ce coût indirect est d'autant plus important qu'il concerne essentiellement de jeunes adultes.

L'entrée dans la pathologie survient entre 15 et 25 ans pour les hommes et trois à cinq années plus tard pour les femmes, mais touche les deux sexes en proportion égale.

L'espérance de vie des patients est en moyenne inférieure de 10 ans à celle de la population générale. Ce taux de mortalité s'explique par un fort taux de suicide. Près de la moitié des patients souffrant de schizophrénie tentent de se suicider (ce taux est 20 fois supérieur à la population générale), dont 5 à 10 % meurent par suicide. A cela s'ajoutent des risques accrus de pathologies organiques associées (affections cardio-vasculaires, respiratoires, infectieuses) imputables à la consommation élevée de tabac, à la surcharge pondérale (due à une longue période d'inactivité et au traitement par neuroleptiques), à la consommation excessive d'alcool ou de drogues ou encore au manque d'hygiène. Les coûts directs englobent le traitement médicamenteux, l'hospitalisation ou la consultation, et la prise en charge sanitaire et sociale. Selon Rouillon et coll., (1994), le coût moyen annuel en France s'élèverait à 8804 € par patient en 1994. Plus de dix ans plus tard, la large prescription des neuroleptiques atypiques a probablement entraîné une forte élévation de ce coût.

La schizophrénie constitue donc une pathologie sévère et handicapante, relevant d'un problème majeur de santé publique. Beaucoup de modèles explicatifs de la schizophrénie ont été proposés, allant de la génétique à la cognition. La tendance actuelle repose sur la convergence multifactorielle. Loin de vouloir offrir une liste exhaustive, la suite de cette partie va présenter les principaux aspects de la schizophrénie.

3. Aspects génétiques et environnementaux : vers le modèle vulnérabilité- stress

3.1. Facteurs génétiques

La découverte des gènes impliqués dans le développement de la schizophrénie ne fut pas chose aisée. Cette situation est liée notamment aux difficultés et aux limitations à poser un diagnostic clinique clair. Contrairement à d'autres pathologies, il n'existe pas de marqueurs biologiques fiables. Malgré tout, les études sur l'héritabilité de la maladie, doublées des techniques de biologie moléculaire, ont permis de mieux cerner le rôle joué par ce facteur.

Encart 1 : critères diagnostiques du DSM-IV

i. Symptômes de type A :

Au moins deux, ou davantage, des symptômes suivants doivent être présents pendant une durée significative (un mois au minimum, moins en cas de traitement réussi) :

- hallucinations,
- idées délirantes,
- désorganisation du discours ou de la pensée,
- désorganisation du comportement,
- symptômes négatifs, avec émoussement affectif (manque ou déclin de réponse émotionnelle), alogie (manque ou déclin de la parole), ou avolition (manque ou baisse de motivation).

N.B. : Un seul symptôme parmi les symptômes de type A est nécessaire si les hallucinations sont bizarres ou si elles consistent à entendre des voix.

ii. Dysfonctionnement social ou professionnel :

Réduction significative depuis le début des troubles des relations sociales (l'activité professionnelle, les relations interpersonnelles) ou de l'entretien du corps.

iii. Durée :

Les symptômes persistent au moins six mois : cette période doit inclure au moins un mois de symptômes (ou moins en cas de traitement réussi) correspondant aux symptômes de type A.

iv. Diagnostic différentiel :

Exclusion des troubles thymiques ou psychoaffectifs, des troubles du développement (e.g. autisme), ou des troubles organiques ou liés aux toxiques.

On distingue actuellement cinq sous-types de schizophrénie :

- type catatonique (avec des mouvements rares ou déréglés)
- type désorganisé (avec désorganisation du discours, du comportement, ou des affects)
- type paranoïde (avec présence d'hallucinations, mais sans désorganisation du discours et du comportement et sans abrasion des affects)
- type résiduel (avec les symptômes positifs de faible intensité)
- type indifférencié (avec présence des symptômes psychotiques, mais sans les critères déterminant les types paranoïde, désorganisé ou catatonique).

Facteurs héréditaires

L'importance du facteur génétique dans la schizophrénie a tout d'abord été soulignée par les études familiales. Les premiers travaux ont montré que le risque de présenter la pathologie est corrélé au degré de parenté. Le risque moyen est de 4,2 % pour les parents, de 7,3 % pour la fratrie, et de 9,4 % pour les enfants (Kendler et coll., 1993). Il tombe à 3,1 % et à 1,5 % pour les apparentés de second et troisième degré respectivement, se rapprochant ainsi de celui de la population normale (Maier et coll., 2002). Cependant, les membres d'une même famille partagent non seulement le patrimoine génétique, mais également un environnement commun. La méthode des jumeaux permet ainsi de dissocier l'influence de l'hérédité des facteurs culturels. Le principe de ces études repose sur la comparaison du taux de concordance chez les jumeaux monozygotes (MZ) et chez les jumeaux dizygotes (DZ). Dans le cas d'une atteinte purement génétique, le taux de concordance est théoriquement de 100 % chez les jumeaux MZ. A l'inverse, dans le cas d'une influence environnementale, le taux chez les jumeaux MZ sera identique à celui des jumeaux DZ. Les études ont rapporté des résultats intermédiaires. Dans une revue récente, Shih et coll. (2004) ont établi que ce taux varie entre 41 et 79 % chez les jumeaux MZ et entre 0 et 17 % chez les jumeaux DZ. Ce résultat souligne à la fois l'importance des facteurs génétiques (du fait de la différence significative entre les jumeaux MZ et DZ) et des facteurs environnementaux (le taux est inférieur à 100 % chez les jumeaux MZ).

Gènes candidats

Les progrès en biologie moléculaire ont permis un bond important dans l'hypothèse génétique de la schizophrénie. Il serait impossible de recenser les résultats de toutes les analyses génétiques qui furent rapportées. Toutefois, certains gènes ont focalisé plus d'attention que d'autres (cf. tableau 1), notamment à cause de leur implication dans les systèmes de neurotransmission (dopamine et glutamate) ou dans le développement neuronal.

L'hypothèse neurochimique prédominante de la schizophrénie repose sur une dérégulation du système dopaminergique (cf. p. 23 pour plus de détails). Pour COMT, Egan et coll. (2001) lient la forme commune de polymorphisme Val¹⁵⁸Met à l'activité physiologique et cognitive du cortex préfrontal. Les individus val/ val présentent une diminution de l'efficacité de l'activité préfrontale, mais également de moindres performances dans une

tâche de mémoire de travail. L'allèle val, plus fréquent chez les patients schizophrènes, pourrait ainsi constituer un facteur de risque de la pathologie. L'autre hypothèse neurochimique majeure concerne le système glutamatergique (cf. p. 24 pour plus de détails). Plusieurs gènes candidats ont été mis en avant dont DTNBP1 (ou dysbindin) pour lequel des niveaux d'ARNm moins élevés ont été constatés dans le cortex préfrontal, dans le mésencéphale, ainsi que dans l'hippocampe chez des patients schizophrènes (Talbot et coll., 2004 ; Weickert et coll., 2004). GRM3 augmenterait les risques de schizophrénie en altérant la neurotransmission glutamatergique, et certaines fonctions cognitives sous-tendues par le cortex préfrontal et l'hippocampe (Egan et coll., 2004). Enfin, Goldberg et coll. (2006) ont montré que les patients porteurs d'une variation de G72 présentent une altération de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique. De façon plus générale pour la neurotransmission, l'intérêt de RGS4 est apparu suite à la constatation de Mirnics et coll. (2001) d'une diminution du niveau d'ARNm dans le cortex préfrontal, pour s'étendre par la suite au cortex cingulaire, frontal et insulaire (Erdely et coll., 2006 ; Prasad et coll., 2005).

Les gènes impliqués dans les processus neurodéveloppementaux ont également suscité un vif intérêt suite à l'hypothèse de Weinberger (cf. encart 2 p. 35). A ce titre, Callicott et coll. (2005) suggèrent que la sur-transmission dans la schizophrénie de la variation allélique Ser⁷⁰⁴Cys de DISC1 constitue un facteur de risque important car elle induirait une altération structurale et fonctionnelle de l'hippocampe. S'il est établi que NGR1 joue un rôle dans la schizophrénie, ses conséquences fonctionnelles n'ont pas encore été clairement précisées (Harrison et Law, 2006).

La schizophrénie constitue une affection génétique complexe, dont la prédisposition n'est pas hautement spécifique. Les études d'hérédité ont permis de souligner l'importance des facteurs génétiques dans le déterminisme de la schizophrénie. Néanmoins, la contribution de chaque gène reste modeste (ration *Odds* ~ 2). Un grand nombre de gènes à effet modeste correspond au modèle de maladie multigénique, comme le diabète de type 2, l'obésité ou l'hypertension. La diversité des gènes candidats ne peut que révéler l'hétérogénéité génotypique et phénotypique de la pathologie. Au-delà d'une vulnérabilité génétique, de nombreux facteurs environnementaux constituent autant de pré-requis au développement de la schizophrénie.

Gène	Locus	fonctions	Ratio <i>Odds</i>
COMT (catechol- <i>O</i> - methyltransférase)	22q11	catabolisme de la dopamine	min. 0,96 max. 2,94
DISC1 (disrupted in schizophrenia)	1q42	migration neuronale ; signalisation neuronale ; extension des neurites	min. 0,85 max. 5,76
DTNBP1 (dystrobrevin binding protein 1 ou dysbindin)	6p22.3	recapture du glutamate	min. 0,80 max. 6,75
G72 (ou DAAO ,d-amino- acide-oxydase)	13q32-34	oxydation de la d-sérine (agoniste endogène des récepteurs NMDA)	min. 1,17 max. 2,65
NRG1 (Neuregulin 1)	8p12-21	régulation des récepteurs NMDA ; développement neuronal ; plasticité synaptique et myélinisation	min. 1,04 max. 3,49
RGS4 (regulator of G protein signalling 4)	1q21-22	activation GTPase qui va modulée l'activité des récepteurs D2, 5-HT1A et glutamatergiques métabotropiques	min. 1,07 max. 1,32

Tableau 1 : récapitulatif des différents gènes impliqués dans la schizophrénie. Pour chacun, sa localisation chromosomique, ses fonctions et un ratio *Odds* sont donnés. Pour ce dernier, les scores minimum (min.) et maximum (max.) constatés dans la littérature sont précisés afin d'évaluer son importance.

3.2. Facteurs environnementaux

On distingue classiquement six facteurs exogènes, ou environnementaux, susceptibles de favoriser l'expression psychotique (voir van Os et coll., 2005 pour revue).

Expositions prénatales

Il existerait un impact de nombreux facteurs lors de la vie intra-utérine, liés directement à la mère. La carence en acide folique¹ de la mère lors des premiers mois de

¹ L'acide folique, ou la vitamine B9, est impliqué dans la synthèse de thymine et de tyrosine-hydroxylase.

grossesse serait déterminante (Smits et coll., 2004). Outre ce facteur, pourraient également intervenir un effet du stress maternel (Spauwen et coll., 2004 ; mais voir Selten et coll., 2003), des carences en vitamine D (McGrath et coll., 2003 ; Mackay-Sim et coll., 2004), ou encore des infections ou inflammations utérines liées à la grippe (Brown et coll., 2004a) ou à la réponse immunitaire consécutive impliquant notamment l'interleukine-8 (Brown et coll., 2004b ; Brown, 2006).

Complications obstétricales

Les individus exposés à des complications obstétricales présentent un risque accru de développement de la schizophrénie (Verdoux et coll., 1997 ; Cannon et coll., 2002) que certains considèrent liés à une réduction volumique de l'hippocampe (Stefanis et coll., 1999 ; Schulze et coll., 2003).

Traumatismes précoces

Janssen et coll. (2004) ont récemment établi que des personnes ayant été victime d'abus sexuels durant leur enfance présentent un risque plus élevé de développer des traits psychotiques. Cependant, une étude prospective menée par Spataro et coll. (2004), n'a pu confirmer la relation entre le traumatisme sexuel et la schizophrénie. La différence de résultats proviendrait du fait que les sujets de la seconde étude ont bénéficié d'une prise en charge médico-psychologique efficace, diminuant ainsi les risques psychotiques.

Urbanisme

Sundquist et coll. (2004) ont montré que les personnes vivant dans une zone à forte densité de population (> 2279 personnes/ km²) ont 68 à 77 % plus de risques de développer une psychose que les personnes vivant dans une zone à faible densité (< 19 personnes/ km²). Ce facteur de risque ne serait pas lié aux conséquences indirectes de l'urbanisme, comme le trafic routier (e.g. la pollution, les bruits, le stress lié aux embouteillages) (Pedersen et coll., 2004 ; Pedersen et Mortensen, 2006), mais bien à la pression sociale s'exerçant entre les individus.

Minorités ethniques et culturelles

La première génération de migrants présente un risque non négligeable de développer une schizophrénie, et ce risque est encore plus important pour la seconde génération (Cantor-Graae et Selten, 2005). La raison précise pour laquelle ce facteur contribue à l'expression psychotique reste peu connue, mais repose vraisemblablement sur l'isolement et l'absence de support social (Boydell et coll., 2001).

Cannabis

Une littérature abondante a permis de cerner les influences de la consommation de drogues illicites (e.g. cannabis, ecstasy, amphétamines, pcp) dans le déclenchement des psychoses en général, et de la schizophrénie en particulier. Etant la substance la plus consommée, le cannabis a reçu une attention toute particulière. L'exposition au cannabis durant l'adolescence augmente le risque d'expression ultérieure d'une psychose (Stefanis et coll., 2004 ; Veen et coll., 2004). Toutefois, cette augmentation ne reste que modérée pour la majorité des individus, mais s'affirme nettement plus pour les personnes présentant des prédispositions pour les psychoses (Henquet et coll., 2005). En parallèle des études épidémiologiques, une étude expérimentale menée en laboratoire a montré que l'administration de delta-9-tétrahydrocannabinol (i.e. le principe actif du cannabis) chez des sujets sains provoque des symptômes, ainsi que des troubles cognitifs et comportementaux similaires à la schizophrénie (D'Souza et coll., 2004). En outre, les individus porteurs de l'allèle Val¹⁵⁸MET sont plus sujets au développement de symptômes psychotiques et schizophréniformes lorsqu'ils sont exposés au cannabis durant l'adolescence (Caspi et coll., 2005).

A l'instar des composantes génétiques, la contribution de chaque facteur environnemental reste modeste (ration *Odds* ~ 2) révélant la complexité de l'étiologie de la schizophrénie. Dans ce cadre, Zubin et Spring (1977, cités par Fossati et Allilaire, 1997) ont été les premiers à proposer un modèle se basant sur la vulnérabilité au stress. L'épisode psychotique repose sur l'interaction entre le degré de vulnérabilité individuelle (composante endogène génétique), les facteurs de stress externes (composante exogène environnementale), et les actions de variables modératrices ou protectrices. Ainsi, l'exposition aux stressseurs environnementaux induit une sensibilisation du système dopaminergique consécutive à la libération massive de dopamine dans certaines

circonstances (Kapur, 2003 ; Howes et coll., 2004). Elle favoriserait alors l'expression des symptômes positifs de la schizophrénie.

4. Aspects neurochimiques

4.1. L'hypothèse dopaminergique

Pendant pratiquement trois décennies, l'hypothèse d'une dérégulation de la neurotransmission de la dopamine (Da) a été prédominante. Elle s'appuyait principalement sur des arguments pharmacologiques. En effet, l'administration d'amphétamines exacerbe les expressions psychotiques chez des patients (Lieberman et coll., 1987), alors qu'elle déclenche des symptômes schizophréniques chez des individus préalablement sains (Griffith et coll., 1972 ; Tomiyama, 1990). Les amphétamines vont augmenter la libération de Da en agissant au niveau du transporteur vésiculaire. Ils inhibent également la recapture neuronale. Mais c'est vraiment la découverte fortuite de l'effet de la chlorpromazine par Delay et Deniker en 1952 qui accéléra la diffusion de cette hypothèse. Ce neuroleptique provoque une diminution des symptômes positifs (i.e. hallucinations, idées délirantes, désorganisation du discours et de la pensée), en agissant comme un antagoniste des récepteurs dopaminergiques (D₁, D₂, D₃ et D₄). Les recherches ont surtout porté sur le collectif *D₂-like* (dont l'implication respective des D₂, D₃ et D₄ reste à éclaircir). Selon Seeman et coll. (2005), un vaste ensemble de données (génétiques, pharmacologiques, lésionnelles...) converge vers l'implication des récepteurs D₂. Les études post-mortem de patients non traités ont montré une augmentation de la densité de récepteurs D₂ dans le striatum (Seeman et coll., 1987). Ce résultat a ensuite été confirmé par une méta-analyse des études TEP (tomographie par émission de positrons) (Laruelle, 1998). Selon Martinot et coll. (1994), la densité de récepteurs D₂ dans le striatum est négativement corrélée aux manifestations déficitaires des patients. Par contre, Seeman et coll. (1989) considèrent que la pathologie résulterait d'une altération de l'interaction entre les récepteurs *D₂-like* et les *D₁-like* (i.e. les récepteurs D₁ et D₅) même si aucun changement de densité n'a été constaté pour les récepteurs D₁ (Pimoule et coll., 1985).

L'hypothèse de l'hyperactivité dopaminergique fut cependant pondérée afin de rendre compte d'un plus grand nombre de travaux. Il y aurait deux niveaux distincts. L'hyperactivité de la voie mésolimbique (i.e. l'innervation dopaminergique du noyau accumbens, de

l'amygdale et de l'hippocampe) serait responsable des symptômes positifs (Richtand et coll., 2001 ; Kapur et Mamo, 2003 ; McGowan et coll., 2004 ; Abi-Dargham et Laruelle, 2005). A l'inverse, l'hypoactivité de la voie mésocorticale (i.e. l'innervation dopaminergique du cortex cérébral) expliquerait les symptômes négatifs et les troubles cognitifs associés (Davis et coll., 1991). Cette hypoactivité est en accord avec l'atteinte structurelle et fonctionnelle du cortex frontal (Hill et coll., 2004 ; Abi-Dargham et Laruelle, 2005). Enfin, il faut préciser que c'est grâce aux neuroleptiques de première génération (ou typique) que les progrès thérapeutiques les plus significatifs ont été accomplis. Cependant, ils ne se sont montrés efficaces que sur la symptomatologie positive, et présentent de surcroît de nombreux effets secondaires. Ont alors suivi les neuroleptiques de deuxième génération (ou atypique) qui réduisent les effets secondaires, et dont l'efficacité sur les symptômes négatifs et les troubles cognitifs de la schizophrénie est accrue (Beasley et coll., 1996 ; Keefe et coll., 1999 ; Meltzer et McGurk, 1999 ; Hirsch et coll., 2002 ; Serretti et coll., 2004 ; Sirota et coll., 2006).

4.2. Hypothèse glutamatergique

En parallèle de l'étude de la Da, l'intérêt s'est également porté sur d'autres systèmes de neurotransmission, dont le glutamate (glu). A l'instar de la Da, ce sont d'abord les observations des effets des psychotropes qui ont orienté les recherches. Par exemple, des antagonistes non compétitifs des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) telles que la kétamine ou la phencyclidine (PCP) induisent des symptômes positifs et négatifs chez des sujets sains (Krystal et coll., 1994) et exacerbe ceux des patients schizophrènes (Lahti et coll., 1995). A l'inverse, l'administration d'agonistes NMDA (e.g. glycine, d-sérine, d-cyclosérine) semble améliorer légèrement la symptomatologie des patients (Javitt et coll., 1994 ; Tsai et coll., 1998 ; Goff et coll., 1999).

Le dosage du liquide céphalo-rachidien (LCR) a montré une diminution du taux de glu (Kim et coll., 1980 ; mais voir Hashimoto et coll., 2005). Plus précisément, cette diminution a été constatée au niveau du cortex préfrontal, de l'hippocampe et du thalamus (Tsai et coll., 1995 ; Omori et coll., 1997). En parallèle à cette hypoactivité, une augmentation de la densité et du nombre de récepteurs glutamatergiques a été constatée au niveau des ganglions de la base et du cortex cingulaire, des cortex sensoriels primaires, mais pas au niveau hippocampique (Ulas et Cotman, 1993 ; Ishimaru et coll., 1992 ; Ishimaru et coll., 1994 ; Zavitsanou et coll., 2002 ; Newell et coll., 2005). Selon certains auteurs,

l'hypofonctionnement glutamatergique observé chez les patients schizophrènes serait associé à un mécanisme de compensation des récepteurs glutamatergiques, comme l'augmentation de l'affinité ou du nombre de récepteurs (Ishimaru et coll., 1994 ; Lewis, 1995). Une hypothèse alternative considère que l'activité glutamatergique varierait en fonction de la chronicité de la pathologie. Une augmentation du taux de divers métabolites (e.g. N-acétylaspartate, glutamine) a été constaté chez de jeunes patients non traités dans le cortex cingulaire antérieur et le thalamus antérieur (Theberge et coll., 2002). Une augmentation a également été montrée chez des adolescents à risque dans le cortex préfrontal (Tibbo et coll., 2004). Pour ces mêmes structures, une diminution a été constatée chez des patients chroniques plus âgés au niveau du cortex préfrontal et du cortex cingulaire, s'accompagnant d'une augmentation dans le thalamus gauche (Theberge et coll., 2003 ; Molina et coll., 2005 ; Ohrmann et coll., 2005). Selon Theberge et coll. (2003), cette variation refléterait la progression de la maladie ou les effets du traitement médicamenteux. Il y aurait d'abord une exacerbation du métabolisme glutamatergique qui tend à diminuer avec la chronicité de la pathologie.

Carlsson et coll. (1999) ont proposé un modèle se basant sur la modulation glutamatergique des neurones dopaminergiques de la substance noire et de l'aire tegmentale ventrale (cf. figure 1). La schizophrénie résulterait de la dérégulation de la transmission glutamatergique et d'une altération du système dopaminergique au niveau cortical et striatal. Les projections glutamatergiques du cortex préfrontal modulent l'activité de l'aire tegmentale ventrale (ATV) selon deux voies. La voie activatrice (*activator*) possède des connexions directes et indirectes avec les neurones dopaminergiques. Les afférences de la voie inhibitrice (*brake*) se projettent sur les interneurons GABAergiques de l'ATV et du striatum. Dans le cadre de la schizophrénie, la réduction de l'activité du cortex préfrontal, consécutive à une altération de la transmission NMDA, induirait une diminution de l'activité dopaminergique mésocorticale. Lors des conditions de stress (avec stimulation du système dopaminergique par l'amygdale), l'activité dopaminergique mésolimbique n'est plus régulée par le cortex préfrontal. Cette dérégulation provoquerait alors l'expression de symptômes positifs.

4.3. Hypothèse sérotoninergique

L'implication de la sérotonine, encore appelée 5-hydroxy-tryptamine (5-HT), repose sur les observations de l'administration de LSD (*Lyserg Säure Diäthylamid*). Cet agoniste non

sélectif possède des propriétés hallucinogènes. Cependant ce modèle reste imparfait car les hallucinations induites sont essentiellement visuelles et il n'existe pas d'éléments paranoïdes, ni de désorganisation conceptuelle. Malgré cela, l'intérêt de la 5-HT dans la schizophrénie a été relancé consécutivement aux neuroleptiques atypiques. A la différence des neuroleptiques typiques, les atypiques semblent également présenter un antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A} et un agonisme des récepteurs 5-HT_{1A} (exception faite des neuroleptiques de la famille des benzamides). A des doses cliniques, leur affinité serait plus importante pour les récepteurs 5-HT_{2A}, que pour les récepteurs D₂ (Nyberg et coll., 1993 ; Kapur et coll., 1998 ; Kapur et coll., 1999). Ce mécanisme permet d'augmenter la libération de Da dans le cortex préfrontal (Kuroki et coll., 1999), ce qui améliore les symptômes négatifs et les troubles

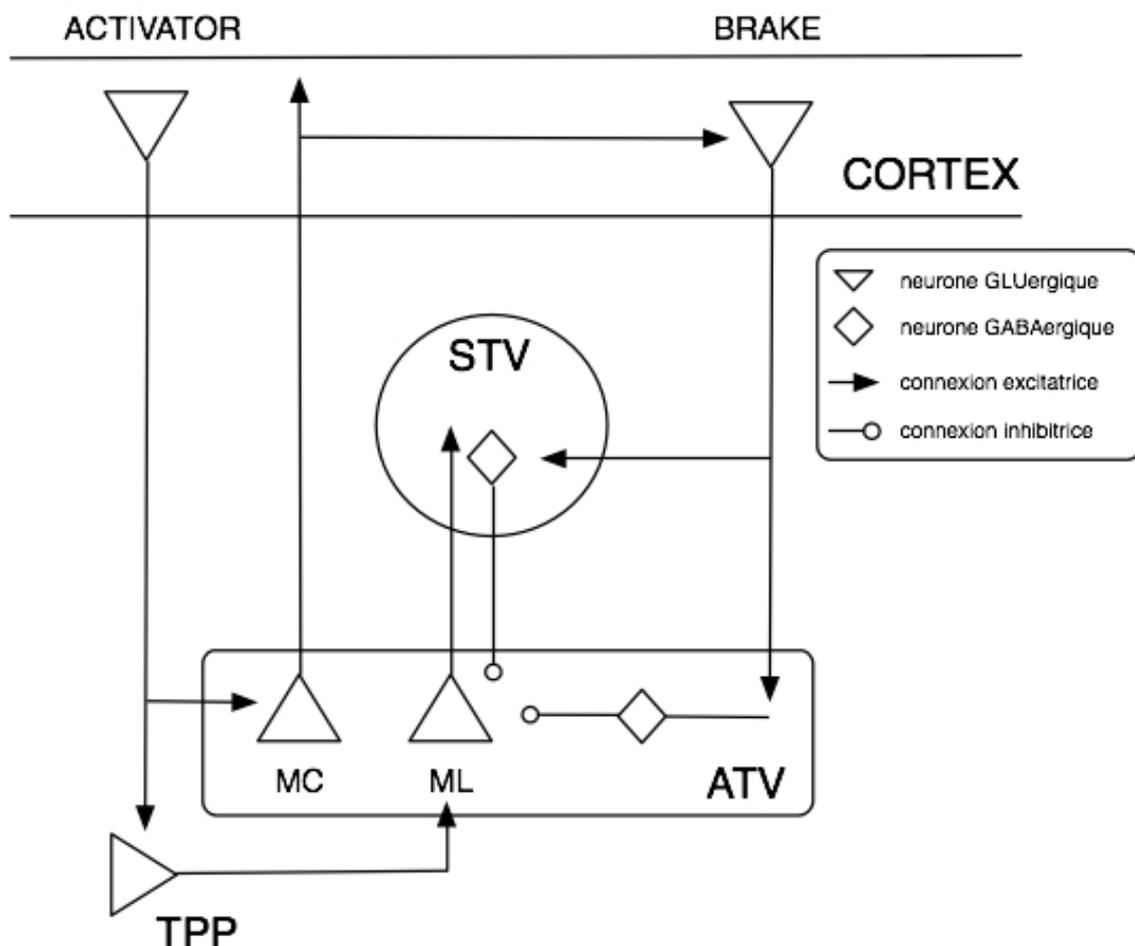


Figure 1 : représentation schématique du modèle de Carlsson et coll. (1999), d'après Laruelle et coll. (2003). ATV : aire tegmentale ventrale ; MC : voie dopaminergique mésocorticale ; ML : voie dopaminergique mésolimbique ; STV : striatum ventral ; TPP : tegmentum pédonculopontique.

cognitifs liés à la pathologie (Hagger et coll., 1993 ; Purdon, 2000 ; Purdon et coll., 2001). Cependant, les perturbations du système sérotoninergique dans la schizophrénie restent encore obscures. Aucun consensus clair ne semble émerger des études post-mortem ou des études en TEP, même si certaines structures sont plus atteintes que d'autres. Par exemple, la majorité des études post-mortem ont mis en évidence une augmentation significative de la densité du récepteur 5-HT_{1A} dans le cortex frontal de patients (Hashimoto et coll., 1991 ; Burnet et coll., 1996 ; Simpson et coll., 1996 ; Sumiyoshi et coll., 1996 ; Burnet et coll., 1997 ; Gurevich et Joyce, 1997). Cette augmentation n'est pas un artéfact induit par le traitement par neuroleptiques dans la mesure où le même résultat a été trouvé chez des patients non traités (Hashimoto et coll., 1991 ; Simpson et coll., 1996 ; Sumiyoshi et coll., 1996). Par contre, aucune modification n'a été constatée pour les structures de la formation hippocampique (Hashimoto et coll., 1991 ; Joyce et coll., 1993 ; Burnet et coll., 1996). Quant aux autres structures cérébrales, les données sont moins consensuelles (voir Bantick et coll., 2001). Concernant les récepteurs 5-HT_{2A}, si Arora et Meltzer (1991) et Matsumoto et coll. (2005) ont montré une diminution significative dans le cortex frontal, Okubo et coll. (2000) n'ont pu mettre en évidence une telle baisse chez des patients non traités. Cette diminution serait due aux neuroleptiques (Matsubara et Meltzer, 1989).

Initialement, l'intérêt a surtout été porté sur le système dopaminergique. Même si l'hypothèse d'une hyperactivité dopaminergique reste prédominante, il est nécessaire de la nuancer. Elle ne rend compte que des symptômes positifs qui seraient consécutifs à un hyperfonctionnement de la voie mésolimbique, au détriment des symptômes négatifs résultant d'un hypofonctionnement du système mésocortical. D'autres systèmes de neurotransmission se sont révélés tout aussi importants, et l'hyperactivité dopaminergique ne serait que secondaire à l'altération du système glutamatergique impliquant essentiellement les récepteurs NMDA. Enfin, l'hypothèse sérotoninergique a été suggérée suite à la découverte de l'action pharmacologique des neuroleptiques atypiques. Son implication dans l'expression psychotique est peu consensuelle, et reste très contestée.

5. Aspects anatomiques et fonctionnels

Bien que l'étiologie de la schizophrénie reste incertaine, dès le début du 20^{ème} siècle, Kraepelin et Bleuler ont affirmé que la schizophrénie est liée à des anomalies cérébrales. Cette théorie a été reformulée dans les années 1970 grâce à l'essor des techniques d'imagerie cérébrale comme la densitométrie. Par la suite, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a ouvert la voie à des descriptions plus fines, notamment par l'amélioration de la résolution spatiale (de l'ordre du millimètre) et la distinction entre substance blanche et grise. L'amélioration du traitement et de l'analyse des images, avec l'introduction de la tomographie par émissions de positrons (TEP), l'IRM fonctionnelle (IRMf), et l'imagerie du tenseur de diffusion (ITD) ont permis conjointement d'exploiter pleinement les données. Ces avancées ont conduit à une description plus détaillée des atteintes cérébrales dans la schizophrénie.

5.1. Atteintes structurelles macroscopiques

Modifications volumétriques

L'élargissement ventriculaire chez les patients schizophrènes est un élément cardinal de la pathologie (Johnstone et coll., 1976 ; DeLisi et coll., 1997 ; Nair et coll., 1997). Cet élargissement concerne essentiellement les ventricules latéraux, et varie entre 17 % et 40 % (Degreef et coll., 1992). Des résultats probants ont été fournis par l'étude de jumeaux monozygotes, dont un seul des jumeaux est affecté par la pathologie. Ce dernier présente, au delà de l'augmentation volumique des ventricules, une réduction volumique très marquée des deux hippocampes (Suddath et coll., 1990). Ces résultats ont également été observés chez des patients « premiers épisodes » (Degreef et coll., 1992 ; Lim et coll., 1996), et chez des adolescents présentant un risque de schizophrénie (Lawrie et coll., 1999), écartant ainsi la possibilité d'une conséquence du traitement par neuroleptiques. L'élargissement ventriculaire s'accompagne d'une diminution volumique du tissu cérébral d'environ 3 % (Lawrie et Abukmeil, 1998) et varie selon les structures périventriculaires (e.g. thalamus, putamen, gyrus temporal supérieur, insula) (Gaser et coll., 2004). Il faut cependant noter que l'élargissement ventriculaire n'est pas spécifique à la schizophrénie mais se retrouve dans d'autres cas : vieillissement, démences dégénératives, maladie de Parkinson, et surtout troubles bipolaires. Au niveau cortical, des réductions volumiques ont été constatées au niveau du lobe frontal

(Raine et coll., 1992 ; Sanfilipo et coll., 2002 ; mais voir Vita et coll., 1995) et du lobe temporal (Gur et coll., 2000 ; Sanfilipo et coll., 2002 ; mais voir Vita et coll., 1995). Quant aux lobes pariétaux et occipitaux, les résultats sont plus mitigés (voir Goldstein et coll., 1999 et McCarley et coll., 1999 pour revues). Enfin, des variations volumiques ont également été mises en évidence au niveau du cervelet, avec notamment une réduction du vermis (Ichimiya et coll., 2001 ; Loeber et coll., 2001 ; Bottmer et coll., 2005).

Modifications morphologiques et cytoarchitectoniques

Les structures frontales et temporales ont très rapidement focalisé un vaste ensemble de données, et restent actuellement les candidats majeurs pour une étiologie neuroanatomique. Les travaux de Jakob et Beckmann (1986, 1989) ont eu une large influence sur les recherches concernant le cortex entorhinal. Ces auteurs ont montré des modifications cytoarchitectoniques et laminaires dans cette structure. Les altérations les plus marquées portent sur les cellules pré- α de la lamina II. Malgré une réplification partielle (Arnold et coll., 1991), ces résultats sont sujets à critiques. En effet, aucune de ces études ne tient compte de la complexité cytoarchitectonique et laminaire de la structure, ni de la variabilité inter-individuelle. Les études qui prennent en considération ces deux facteurs ne trouvent aucune différence (Akil et Lewis, 1997 ; Krimer et coll., 1997). Concernant l'hippocampe, des variations importantes de l'orientation des cellules pyramidales dans les champs ammoniques (CA) ont été décrites (Altshuler et coll., 1990 ; Conrad et coll., 1991 ; Jonsson et coll., 1997 ; Zaidel et coll., 1997). Ces résultats restent très hétérogènes et aucune étude ne réplique totalement les résultats d'une autre : Conrad et coll. (1991) ont trouvé une atteinte plus marquée en CA2 qu'en CA1, Jonsson et coll. (1997) ont trouvé une altération de l'orientation des cellules pyramidales surtout marquée en CA1, CA2 et CA3, mais pas en CA4. D'autres études n'ont trouvé aucune altération (Christison et coll., 1989 ; Benes et coll., 1991). De plus, la modification de l'orientation des neurones ne serait que la conséquence de la distorsion de la forme de l'hippocampe (Casanova et Rothberg, 2002).

Modifications de la densité neuronale

La diminution du nombre de neurones dans l'hippocampe est un argument souvent mis en avant. En fait, peu d'études ont montré une diminution de la densité cellulaire (Jeste et Lohr, 1989 ; Falkai et Bogerts, 1992) et du nombre de cellules hippocampiques (Walker et

coll., 2002). Il est ainsi communément admis que la composition cellulaire de l'hippocampe n'est pas altérée (Harrison, 2004). Au niveau cortical, une augmentation de la densité neuronale a été observée dans le cortex frontal en entier (Pakkenberg, 1993), et dans le préfrontal plus précisément (Selemon et coll., 1995 ; Selemon et coll., 1998). Ce sont surtout des cellules de petite et de moyenne tailles qui sont affectées, et peu les cellules pyramidales. Aucune modification n'est notée dans le cortex moteur (Arnold et coll., 1995). Au niveau sous-cortical, les modifications majeures concernent certains noyaux thalamiques projetant sur le cortex préfrontal, comme le noyau dorso-médian (Pakkenberg, 1990) et le noyau antéro-ventral (Danos et coll., 1998). La concomitance de l'augmentation de la densité neuronale dans les structures corticales et l'absence de pertes cellulaires plaident pour une réduction du neuropile (constitué par les prolongements cytoplasmiques neuronaux comme les axones et les dendrites, et par la glie hormis les corps cellulaires) (Selemon et Goldman-Rakic, 1999). Selon ces auteurs, l'augmentation de la densité ne serait que le résultat d'une diminution de l'espace interneuronal.

Modifications de la taille neuronale

Il existe une diminution de la taille des corps cellulaires dans les CA et dans le subiculum (Benes et coll., 1991 ; Arnold et coll., 1995 ; Zaidel et coll., 1997). Au niveau cortical, Rajkowska et coll. (1998) ont noté une réduction de la taille des neurones dans le cortex préfrontal, qui ne se retrouve pas dans le cortex visuel, ni moteur (Benes et coll., 1986 ; Arnold et coll., 1995).

5.2. Atteintes anatomiques microscopiques

Les anomalies synaptiques représentent un site potentiellement intéressant dans l'investigation de la pathologie. La détermination des protéines synaptiques au niveau de la formation hippocampique présente de grandes variations. La mesure de synaptophysine montre de légères diminutions (Eastwood et Harrison, 1995 ; Webster et coll., 2001), alors que la mesure de SNAP-25 (synaptosome-associated protein 25 kDa) et de la complexine 2 indiquent une réduction plus marquée (Harrison et Eastwood, 1998 ; Young et coll., 1998 ; Sawada et coll., 2005). Cette différence reflète simplement la sensibilité de chaque protéine. En effet, la synaptophysine est présente au niveau de chaque synapse, alors que SNAP-25 et la complexine 2 sont concentrées dans un sous-ensemble de synapses. Par exemple, la

complexine 2 se trouve principalement exprimée par les neurones excitateurs. Ces données soulignent ainsi l'importance des systèmes excitateurs dans cette région, et renvoient à l'hypothèse glutamatergique de la schizophrénie. Un autre exemple provient de la réduction des niveaux d'ARNm de la GAP-43 (growth-associated-protein-43), qui est impliquée dans la plasticité synaptique (Harrison et Eastwood, 1998 ; Webster et coll., 2001). Selon ces auteurs, les synapses hippocampiques seraient remodelées moins activement dans la schizophrénie. Les résultats sont plus hétérogènes quant à l'expression de la synaptophysine dans les structures corticales. Si une réduction de la synaptophysine a été constatée dans le cortex préfrontal et dans le cortex temporal (Eastwood et Harrison, 1995 ; Glantz et Lewis, 1997), aucun changement n'a été établi dans les cortex pariétal, occipital et cingulaire (Glantz et coll., 1995 ; Gabriel et coll., 1997).

Un cas particulier est fait du striatum. Des augmentations de la densité synaptique ont été constatées chez des patients schizophrènes (Soares et Innis, 1999 ; Roberts et coll., 2005a ; Roberts et coll., 2005b). Cette modification reflèterait soit l'altération du processus d'élagage synaptique (qui conduit normalement à une diminution du nombre de synapses), soit à un bourgeonnement synaptique anormal (Roberts et coll., 2005b). Cependant, cette altération ne serait que la conséquence de l'administration chronique de neuroleptiques (Uranova et coll., 1991 ; Kerns et coll., 1992 ; See et coll., 1992 ; mais voir Roberts et coll., 1995 ; Roberts et Lapidus, 2003).

En résumé, de nombreuses modifications macroscopiques ont été observées dans la schizophrénie. L'augmentation de la densité neuronale liée à l'absence de pertes cellulaires plaide pour une réduction du neuropile. En d'autres termes, il y aurait une réduction de la connectivité neuronale. Cette hypothèse est renforcée par la diminution des marqueurs synaptiques, principalement pré-synaptiques. Cette réduction de connectivité locale semble prépondérante dans certaines structures comme l'hippocampe et le cortex préfrontal. Toutefois, il n'y a pas de consensus net et ces structures sont souvent choisies *a priori*.

5.3. Atteintes de la substance blanche

Les premières études en IRM structurale ont été peu informatives. Peu d'études ont montré une différence de volume de la substance blanche (SB) entre des patients schizophrènes et des sujets sains (voir Shenton et coll., 2001 pour revue). Cependant, deux facteurs ont conforté l'hypothèse d'une altération de la SB. Tout d'abord, l'expression

clinique de la schizophrénie est étrangement similaire à celle de la leucodystrophie métachromatique (Hyde et coll., 1992 ; voir Foucher et Luck, 2006 pour revue). Or cette dernière résulte de processus démyélinisants. Ensuite, l'amélioration des techniques d'imagerie anatomique (voxel-based morphology ; ITD) a pu non seulement confirmer l'observation de Hyde et coll. (1992), mais a également contribué à la description précise des atteintes structurales. Les études sur le cerveau entier ont montré une diminution de la SB (Christensen et coll., 2004 ; Hulshoff Pol et coll., 2004). Plus précisément, une diminution de la densité de SB a été constatée dans les gyri post-central et temporal supérieur de façon bilatérale, et dans les gyri frontal inférieur, orbito-médian et orbito-latéral gauche (Spalletta et coll., 2003). Des anomalies d'anisotropie se localisent dans les régions frontales et temporales (Buchsbaum et coll., 1998 ; Lim et coll., 1999).

Des atteintes des projections longues distances ont également été constatées dans le bras antérieur droit de la capsule interne, (Buchsbaum et coll., 1998 ; Hulshoff et coll., 2004), dans les pédoncules cérébelleux supérieurs et moyens (Wang et coll., 2003), ainsi qu'au niveau des fibres cortico-striatales (Buchsbaum et coll., 1998 ; Spalletta et coll., 2003). Les lobes frontal et temporal sont connectés par plusieurs structures principales : le faisceau unciné connectant l'amygdale et le lobe temporal avec les gyri orbito-frontal, le cingulum interconnectant les structures limbiques (e.g. cortex préfrontal, gyrus cingulaire, gyrus parahippocampique), le fornix connectant l'hippocampe avec le thalamus et le cortex préfrontal notamment, et le faisceau arqué connectant les aires de Broca et de Wernicke. Toutes ont fait l'objet d'investigations dans la schizophrénie, et toutes présentent des anomalies (pour les faisceaux arqué et unciné, Kubicki et coll., 2002 ; Burns et coll., 2003 ; Spalletta et coll., 2003 ; pour le cingulum, Kubicki et coll., 2003 ; Sun et coll., 2003 ; pour le fornix, Kuroki et coll., 2006). Les connexions inter-hémisphériques ne sont pas épargnées non plus, avec une atteinte du corps calleux (Agartz et coll., 2001 ; Foong et coll., 2002) et de la commissure antérieure (Hulshoff Pol et coll., 2004).

Les conséquences des diminutions de SB sur la symptomatologie restent toutefois contrastées. S'il ne semble pas y avoir de relation entre le volume temporal de SB et la symptomatologie négative (Milev et coll., 2003), celle-ci est négativement corrélée au volume de SB dans les aires préfrontales (Ho et coll., 2003b). Concernant les effets du traitement par neuroleptiques, Ho et coll. (2003a) n'ont trouvé aucune corrélation entre la durée de non traitement avant le premier épisode psychotique et le volume de SB dans les lobes cérébraux

(i.e. frontal, pariétal, temporal et occipital). Il n'y a pas d'effet du type de neuroleptiques sur le volume de SB dans le cortex préfrontal (Arango et coll., 2003).

La schizophrénie n'est plus seulement considérée comme une pathologie de la substance grise, mais également de la substance blanche. Les atteintes concernent aussi bien la substance blanche locale, que les structures de communication intra- et inter-hémisphérique. Parmi ces structures, celles connectant les aires frontales et temporales sont particulièrement importantes (Fletcher, 1998). Dans leur ensemble, ces données suggèrent une disconnectivité structurale dans la physiopathologie de la schizophrénie.

5.4. Troubles fonctionnels : vers un trouble de l'intégration fonctionnelle ?

L'hypothèse selon laquelle la schizophrénie serait une pathologie de la connectivité n'est pas nouvelle et remonte au 19^{ème} siècle (voir Foucher et Luck, 2006 pour historique). Il faudra cependant attendre le début des années 1970 pour voir apparaître la première observation expérimentale. Par la suite, une grande partie des travaux a convergé vers une atteinte spécifique de la région frontale. Cette hypothèse reste encore fréquemment citée, même si elle rencontre de plus en plus de critiques. Depuis une dizaine d'années environ, une autre hypothèse a pris l'ascendant et considère que la schizophrénie serait la conséquence d'une altération beaucoup plus diffuse de la connectivité cérébrale.

Un trouble de la connectivité locale : l'hypoactivité frontale

Les premières études en imagerie fonctionnelle se sont très rapidement tournées vers l'hypothèse d'une hypoactivité des lobes frontaux (Ingvar et Franzen, 1974 ; cité par Hill et coll., 2004) dont la magnitude peut atteindre 27 % (Buchsbaum et coll., 1990). Elle consiste en une diminution de l'activité métabolique ou des flux sanguins cérébraux dans les régions frontales. Cette diminution peut être relative quand l'activité frontale est comparée au reste du cerveau, ou absolue lors de la comparaison avec un groupe de sujets sains (Hill et coll., 2004). Elle peut survenir lors de périodes de repos ou lors d'activations suscitées par des tâches cognitives (Hill et coll., 2004). A ce titre, la tâche de *n-back* en mémoire de travail a fait l'objet d'une attention toute particulière. En pratique, des stimuli (e.g. formes, lettres) sont présentés successivement. Les sujets doivent alors décider si le dernier stimulus présenté est identique à celui figurant à un rang (1-back), deux rangs (2-back) ou n rangs (n-back)

antérieurs. Cette tâche nécessite certains processus cognitifs dont le maintien, la supervision attentionnelle, le rafraîchissement et la manipulation des informations (Cohen et coll., 1997a). L'intérêt pour cette tâche provient essentiellement de l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral suscitée. Dans une méta-analyse récente, Glahn et coll. (2005) ont clairement établi une hypoactivation préfrontale chez des patients schizophrènes en comparaison aux sujets sains. Cette hypoactivation s'accompagne toutefois d'une hyperactivité du gyrus cingulaire et du pôle frontal gauche. Selon les auteurs, cette hyperactivité pourrait refléter l'effort mental accru des patients pour compenser leurs moindres performances.

L'hypothèse d'une hypoactivité frontale reste très controversée (Gur et Gur, 1995), et ne serait que la conséquence de conditions bien particulières (Manoach, 2003). Elle a été largement documentée et les auteurs considèrent actuellement que l'hypoactivité frontale s'accompagne d'un changement d'activité (hypo- ou hyper-activité) dans des structures connexes, notamment temporales. En parallèle des altérations locales de la communication neuronale, l'hypothèse d'une atteinte plus globale a souvent été avancée.

Un trouble de la connectivité globale : l'intégration fonctionnelle

La contrepartie fonctionnelle des altérations de la substance blanche consiste en une coordination anormale entre les neurones d'une même aire (i.e. locale) et/ ou entre les neurones d'aires différentes (i.e. longue distance). L'intégration fonctionnelle est définie comme l'interaction entre des groupes de neurones ségrégués aboutissant à une assemblée globale unifiée. Un tel processus est supposé permettre l'intégration de plusieurs groupes neuronaux en un processus neuronal unique et cohérent (Tononi et Edelman, 1998). La schizophrénie résulterait donc d'une altération de la communication entre diverses structures cérébrales plutôt que d'une altération des structures elles-mêmes (Friston, 1998 ; Tononi et Edelman, 2000). A notre connaissance, seule l'étude de Foucher et coll. (2005) a mis en application le modèle de Tononi et Edelman (2000). Ils ont montré sur l'ensemble du cerveau que le noyau dynamique (i.e. l'ensemble des voxels impliqués dans la réalisation de la tâche, et dont l'activation est corrélée) est plus intégré au reste (i.e. l'ensemble des voxels devant rester inactifs durant la réalisation de la tâche, et dont l'activation n'est pas corrélée) chez les patients schizophrènes. Ces derniers présentent de plus des connexions antéro-postérieures (i.e. fronto-pariétales et fronto-cingulaires postérieures) moins importantes lors d'analyses plus focalisées. En d'autres termes, l'activité du reste est plus bruitée chez les patients,

comme si elle n'était pas convenablement contrôlée. Ce bruit interférerait avec l'activité du noyau dynamique. L'intégration fonctionnelle reste une hypothèse intéressante dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la schizophrénie. Ces travaux mériteraient toutefois d'être répliqués.

Encart 2 : le modèle de dysconnectivité neurodéveloppementale

Dès 1994, Weinberger a émis l'hypothèse selon laquelle la schizophrénie résulterait d'un trouble neurodéveloppemental. Les atteintes laminaires observées dans diverses structures corticales (e.g. cortex entorhinal, préfrontal) chez des patients schizophrènes ne seraient que les conséquences d'une même anomalie de la migration neuronale ayant lieu lors du deuxième trimestre de grossesse. Selon lui, en résulterait une dysconnectivité, c'est-à-dire une anomalie des connexions neuronales, qui serait à l'origine d'une mésinformation. Weinberger s'appuie sur les travaux effectués en collaboration avec Lipska chez le Rat. Dans leur modèle, une lésion excitotoxique de l'hippocampe ventral d'un rat nouveau-né provoque au stade adulte (35^{ème} jour post-partum) des troubles comportementaux : potentialisation par amphétamines du comportement exploratoire et locomoteur, augmentation des stéréotypies sous apomorphine, diminution du réflexe de sursaut dans le protocole de pre-pulse inhibition). Or ces troubles sont très similaires à ceux constatés chez des patients schizophrènes. L'influence de facteurs neurodéveloppementaux fut avancée car les mêmes lésions faites sur des rats adultes n'induisent pas ces troubles.

Si le modèle de Weinberger postule une atteinte diffuse, il est surprenant de voir qu'il se focalise principalement sur les connexions intra-frontales, voire fronto-temporales, pour expliquer les symptômes. De plus, aucun résultat n'a jamais apporté quant à une éventuelle disconnectivité pour étayer ce modèle.

Wernicke avait initialement suggéré que les maladies mentales résultent d'une communication insuffisante et ineffective entre les différentes aires cérébrales. Cette hypothèse a récemment été étayée par des techniques modernes en imagerie cérébrale, qui ont

montré des anomalies dans la connectivité fonctionnelle entre les régions préfrontales et temporo-limbiques. Ces travaux, couplés à ceux ayant établi une atteinte de la myéline, suggèrent que non seulement la connectivité fonctionnelle est perturbée, mais également que les dysconnexions anatomiques peuvent être impliquées dans la pathologie.

6. Aspects cognitifs

Ces deux dernières décennies ont vu l'essor de la recherche en psychologie cognitive dans le champ de la psychiatrie. Une littérature conséquente a été consacrée à l'analyse et à la compréhension de troubles cognitifs chez des patients schizophrènes. Il est à présent communément admis qu'un vaste ensemble de fonctions cognitives sont perturbées dans la schizophrénie comme la mémoire, l'attention, l'intelligence générale, la vitesse de traitement d'informations, le raisonnement et la résolution de problèmes, et les fonctions exécutives (Heinrichs et Zakzanis, 1998 ; Nuechterlein et coll., 2004). Certaines atteintes sont tellement systématiques que des auteurs ont proposé leur intégration dans la définition diagnostique de la pathologie (Lewis, 2004). Les déficits cognitifs les plus importants concernent surtout l'attention et la mémoire, notamment la mémoire épisodique et la mémoire de travail (O'Carroll, 1992 ; Saykin et coll., 1994).

6.1. Troubles attentionnels

L'attention réfère à un ensemble de processus comme la sélection d'une information pertinente (i.e. l'attention sélective), et le maintien de l'attention sur une longue durée (i.e. l'attention soutenue). Ces deux formes d'attention ont été largement étudiées chez les patients schizophrènes (Lussier et Stip, 2001). Cependant les troubles attentionnels ne sont pas homogènes. En effet, Mathalon et coll. (2004) ont mis en évidence une préservation du filtre attentionnel chez des patients schizophrènes. Ce filtrage précoce leur permet de sélectionner les informations pertinentes. A l'inverse, des processus plus tardifs de maintien du filtrage se trouvent perturbés. Une altération de l'attention soutenue a été constatée chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement par neuroleptiques (Lussier et Stip, 2001 ; Chan et coll., 2006) écartant ainsi la conséquence liée au traitement ou à la chronicité de la pathologie. Des altérations ont également été décrites chez des apparentés sains de patients schizophrènes (Laurent et coll., 1999 ; Chen et coll., 2004), voire même chez des enfants sains ayant des

parents schizophrènes (Klemm et coll., 2006). Considérées ensemble, ces études montrent que l'altération attentionnelle est un marqueur avéré de la pathologie.

6.2. Troubles de la mémoire de travail

Baddeley (1986) a originellement défini la mémoire de travail (MT) comme une mémoire à court terme active consistant en un administrateur central et deux systèmes esclaves spécifiques (une description plus détaillée du modèle est donnée à la p. 41). Dans le champ des neurosciences, la MT réfère à la capacité de maintenir transitoirement une information active afin de réaliser certaines tâches cognitives (Goldman-Rakic, 1996). La MT constitue ainsi un système de maintien des informations permettant leur récupération, leur manipulation et/ ou leur association avec des informations provenant d'autres systèmes (i.e. la perception, la mémoire à long terme).

Les atteintes de la MT constituent un fait bien établi (voir Keefe, 2000 pour revue). Certains auteurs considèrent d'ailleurs cette altération comme la pierre angulaire de la pathologie (Goldman-Rakic, 1994 ; Braver et coll., 1999 ; Silver et coll., 2003), dans la mesure où elle est très fortement associée aux altérations du fonctionnement cognitif général chez les patients schizophrènes (Donohoe et coll., 2006). Malgré l'ensemble des travaux, la source même de l'altération reste encore inconnue. Certains ont essayé d'établir une altération spécifique selon la nature de l'information (surtout verbale, visuelle et spatiale) et d'autres selon la nature du processus (encodage, maintien, manipulation...).

Dans une méta-analyse récente, Lee et Park (2005) ont établi l'existence de déficits pour des informations verbales et spatiales, confirmant ainsi de nombreux résultats préliminaires. Le déficit spatial semble quelque peu plus important. Il est très largement documenté dans la littérature (Park et Holzman, 1992 ; Park et Holzman, 1993 ; Fleming et coll., 1997 ; Spindler et coll., 1997 ; Park et coll., 1999 ; Tek et coll., 2002). Par ailleurs, il ne semble pas lié au traitement (Carter et coll., 1996). Des déficits de MT spatiale ont également été constatés chez des parents sains (Park et coll., 1995 ; Cannon et coll., 2000 ; Glahn et coll., 2003 ; Warnick et Allen, 2005) et chez des jumeaux sains de patients schizophrènes (Glahn et coll., 2003 ; Pirkola et coll., 2005). Cependant, la nature même du déficit spatial reste actuellement indéterminée. Certaines personnes ont suggéré une altération des

mouvements oculaires lors de l'exploration de stimuli visuo-spatiaux (Kojima et coll., 1992 ; O'Donnell et coll., 1996 ; Ryu et coll., 2001). Néanmoins, un déficit aussi précoce devrait retentir sur l'ensemble des fonctions cognitives. De plus, certaines études ont montré que le traitement perceptif des informations spatiales est préservé chez les patients alors même que les performances en MT sont diminuées (Park et Holzman, 1992 ; Fleming et coll., 1997 ; mais voir Tek et coll., 2002).

Toujours dans la même méta-analyse, Lee et Park (2005) soulignent également que les performances des patients ne se dégradent pas avec l'augmentation de la durée de rétention mais restent stables. Selon les auteurs, ce résultat reflèterait une atteinte précoce de l'encodage des informations et serait en accord avec des études expérimentales précédentes. Selon Fuller et coll. (2005), le déficit de MT pourrait résulter d'un déficit de consolidation, ne permettant pas de transformer les représentations perceptives en représentations mnésiques. D'autres auteurs ont proposé que le ralentissement de l'encodage serait explicatif des déficits mnésiques des patients schizophrènes (Hartman et coll., 2002 ; Tek et coll., 2002). Hartman et coll. (2002) ont montré que les patients nécessitent un temps de présentation des items à mémoriser cinq fois plus long que les sujets sains pour atteindre les mêmes performances. Les patients schizophrènes n'auraient aucun problème pour retenir les informations, une fois celles-ci correctement encodées. Ce résultat reste cependant à contraster. Dans l'étude de Tek et coll. (2002), même lorsque l'encodage est optimisé, les patients présentent tout de même un déficit de maintien des informations visuo-spatiales. Les faibles performances de maintien des patients ne peuvent être imputées à une augmentation de la charge mnésique (i.e. la quantité d'information à retenir simultanément) dans la mesure où le déficit est également présent pour un faible nombre d'items (Kim et coll., sous presse).

En résumé, l'altération de la MT est à présent un fait établi. Malgré le nombre croissant d'études, il est toujours difficile de cerner précisément le(s) processus spécifiquement altéré(s). Des résultats convaincants ont été obtenus aussi bien pour l'encodage que pour le maintien actif des informations, quelle que soit leur nature (verbale, visuelle ou spatiale).

6.3. Troubles de la mémoire épisodique

La mémoire épisodique (ME) est relative aux événements personnellement vécus, s'inscrivant dans un contexte spatio-temporel précis. Les souvenirs épisodiques sont des

compositions dynamiques qui reposent sur la construction d'une représentation cohérente d'un événement, englobant les informations externes (i.e. factuelles et contextuelles) et internes (i.e. émotionnelles). La récupération des souvenirs est associée à un état de conscience auto-noétique permettant de revivre l'événement dans sa globalité. Au sein de notre laboratoire, les travaux de Danion et de ses collègues ont permis de cerner la spécificité de l'altération de la ME. Ainsi, Huron et coll. (1995) ont mis en évidence une altération de la remémoration consciente chez les patients, due très certainement à la perturbation de processus établissant des associations entre deux événements distincts. Par la suite, Danion et coll. (1999) ont examiné les performances de patients schizophrènes lors d'un test de reconnaissance d'associations. Les participants doivent mémoriser des paires d'objets familiers (e.g. un dessin d'appareil photo présenté avec un dessin de mouchoir). Ces paires sont formées soit par l'expérimentateur, soit par eux-mêmes. Ultérieurement, les sujets sont soumis à une liste de paires d'objets, dont la moitié dans leur appariement initial, alors que l'autre moitié consiste en un ré-appariement d'objets familiers. Les performances des patients sont inférieures à celles des sujets sains pour la reconnaissance des paires d'objets, alors même qu'ils ne présentent pas de difficultés particulières pour reconnaître les objets eux-mêmes. De plus, les patients schizophrènes éprouvent plus de difficulté à se remémorer la source des informations (i.e. la personne qui a formé les paires d'objets). Ensemble, ces résultats suggèrent une atteinte sélective de la capacité des patients à associer des éléments entre eux en un tout cohérent. Sur ces constatations, les auteurs font l'hypothèse que l'altération de ce processus de liaison (i.e. le binding) soit déjà présente à l'encodage, impliquant ainsi la MT.

En conclusion de cette partie, nous voyons donc que la schizophrénie a été abordée sous de multiples aspects. C'est une pathologie complexe qui nécessite de prendre en considération de nombreux facteurs, allant de la génétique aux troubles cognitifs. Cependant, aucun d'entre eux n'est suffisant pour établir de façon claire un diagnostic (hors troubles cliniques) ou un pronostic, ou encore des stratégies de prévention efficaces. Il apparaît toutefois qu'une approche multidimensionnelle est un pré-requis nécessaire. C'est ce que nous nous proposons de mettre en œuvre à travers l'étude du processus de binding en mémoire de travail. Par la suite, après avoir défini ce concept, les différents modèles cognitifs et

neurobiologiques du binding seront présentés. A travers eux leurs intérêts dans l'étude de la schizophrénie seront précisés.

Chapitre 2. Le binding en mémoire de travail

De façon générale, le binding est défini comme le processus permettant de lier plusieurs éléments afin de créer une représentation unifiée et cohérente de l'ensemble. Initialement, la question du binding s'est posée dans le domaine de la perception. Le système visuel est fonctionnellement ségrégué de telle sorte que différentes aires corticales sont spécialisées dans le traitement de différentes caractéristiques élémentaires comme la couleur, la forme, le mouvement. La grande interrogation qui a été formulée sous le terme de « *binding problem* » reste la façon dont se coordonnent ces aires corticales afin de générer des représentations intégrées et complexes du monde extérieur.

La question du maintien de ces représentations intégrées ne se pose que depuis quelques années. Dans leur étude princeps, Luck et Vogel (1997) ont avancé l'hypothèse selon laquelle les objets sont stockés en mémoire sous une représentation intégrée. Cette hypothèse connaîtra même un certain succès (Lee et Chun, 2001 ; Vogel et coll., 2001 ; Baddeley, 2000, 2003). A l'opposé, d'autres auteurs considèrent que les représentations maintenues sous une forme distribuée (Stefurak et Boynton, 1986 ; Wheeler et Treisman, 2002 ; Delvenne et Bruyer, 2004). Au delà de ce débat sur la nature de l'unité représentationnelle, des modèles cognitifs et neurobiologiques ont commencé à émerger. S'ils ne se revendiquent pas ouvertement de tel ou tel courant théorique, leur inspiration apparaît parfois comme évidente.

1. Approche cognitive du binding

1.1. Modèle de Baddeley

Parmi l'ensemble des modèles de mémoire de travail (MT) (voir Miyake et Shah, 1999 pour revue), celui de Baddeley a connu un succès retentissant. Sa principale innovation fut de considérer la MT comme non unitaire, ce qui trancha radicalement avec la conception dominante d'Atkinson et Shiffrin (1968). Le modèle initial de Baddeley et Hitch (1974) comprenait trois composantes : l'administrateur central contrôlant deux systèmes esclaves spécialisés, la boucle phonologique et le calepin visuo-spatial (cf. figure 2).

Des trois composantes, la boucle phonologique (BP) a certainement été la plus étudiée et reste la mieux connue (voir Gathercole et Baddeley, 1994 pour revue). Elle comprend une composante de stockage d'une capacité limitée, qui se base sur un codage phonologique ou acoustique. Conrad et Hull (1964) ont montré que les sujets commettent plus d'erreurs pour le rappel de lettres phonologiquement similaires (e.g. b, c, g, p) que de lettres phonologiquement différentes (e.g. x, k, h, v). Ce même effet a également été observé avec des mots, sans effet apparent de la similarité de sens (Baddeley, 1966). L'interprétation avancée s'appuie sur un chevauchement des traces mnésiques dû à la proximité du codage phonologique. Ces traces sont toutefois extrêmement labiles, et leur durée n'excède pas deux secondes. Baddeley a ainsi proposé l'ajout d'une composante de rafraîchissement s'apparentant au langage subvocal. Elle permet de prolonger le maintien des informations pour toute la durée de la tâche, et s'effectue en temps réel. Baddeley et coll. (1975) ont montré que les sujets retiennent plus facilement une liste de mots courts que longs. Cet effet ne proviendrait pas du nombre de syllabes, mais du temps mis pour articuler les mots (Baddeley, 1986), entraînant ainsi un ralentissement du processus de rafraîchissement. D'autres considèrent que cet effet résulterait plutôt de la complexité des mots (Caplan et coll., 1992 ; Service, 1998 ; Service, 2000).

Le calepin visuo-spatial (CVS) connut un succès moins important que son homologue (voir Logie, 1995 pour revue). A l'instar de la BP, le CVS comprend une composante de stockage passif à capacité limitée (i.e. le cache visuel), et un processus spatial de rafraîchissement et de récupération (i.e. le scribe interne) (Logie, 1995). Les mouvements oculaires volontaires s'accompagnant de déplacements de l'attention focale spatiale permettent le rafraîchissement des informations spatiales (Baddeley, 1986 ; Postle et coll., 2006). En parallèle, un fractionnement selon la nature des informations fut également proposé (Farah, 1988). Les informations spatiales et visuelles sont ainsi gérées par des composants spécifiques mais fortement liés. Della Sala et coll. (1999) ont établi une double dissociation en montrant que les performances obtenues à la tâche d'empan spatial de Corsi (cf. p. 63 pour une description détaillée) sont fortement perturbées par une tâche concurrente basée sur des stimuli spatiaux, mais non sur des stimuli visuels. Inversement, la tâche d'empan visuel (cf. p. 63 pour une description détaillée) est plus sensible aux interférences induites par une tâche concurrente visuelle que spatiale. Récemment, Repovs et Baddeley (2006) ont proposé une division du CVS en sous-composantes visuelles et spatiales, chacune ayant des mécanismes spécifiques et indépendants de stockage et de maintien. Ils réconcilient ainsi les divisions en termes de nature des informations et de nature des processus.

L'administrateur central (AC) reste la composante la moins bien étudiée, malgré son importance (Baddeley, 1986 ; Baddeley, 1996a). Défini initialement comme un système de traitement et de stockage (Baddeley et Hitch, 1974), l'AC a vu sa capacité de stockage abandonnée au profit d'un recours à la MLT lorsque nécessaire (Baddeley et Hitch, 1977 ; Baddeley et Hitch, 1993). Cette redéfinition provient de la volonté de Baddeley d'éviter d'en faire un « fourre-tout ». C'est ainsi qu'en 1986, l'AC se rapproche conceptuellement du SAS (Supervisory Attentional System) de Norman et Shallice (1986). Dès lors, il est proposé que l'AC soit impliqué dans la gestion des ressources attentionnelles (e.g. focalisation, division et switch) et dans l'activation des informations en MLT (Baddeley, 1996b). D'autres fonctions sont également assurées comme le contrôle des systèmes esclaves (Baddeley et coll., 1991), la manipulation des informations maintenues en MT, et le contrôle attentionnel (Baddeley, 1986 ; Norman et Shallice, 1986).

Baddeley fit évoluer son modèle afin d'y intégrer certaines avancées conceptuelles, comme la mise en relation avec la MLT (Baddeley, 2003) et l'établissement d'un mécanisme

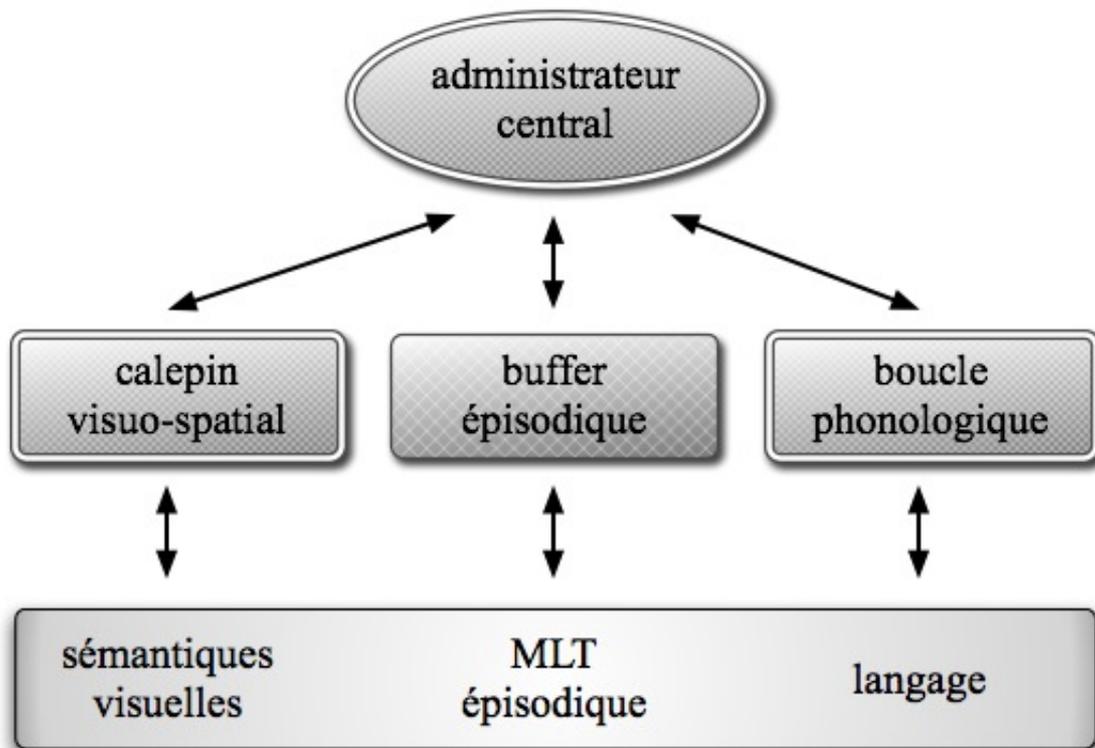


Figure 2 : représentation schématique du modèle de Baddeley, d'après Baddeley (2000).

assurant l'interaction entre les deux systèmes esclaves (Logie et coll., 2000). Il souhaita également préciser le rôle crucial de la MT dans la conscience (Baddeley et Andrade, 2000). Le souhait de faire évoluer son modèle fut également motivé par certaines données expérimentales qui n'étaient pas expliquées par le modèle défini en 1986. Premièrement, Logie et coll. (2000) ont mis en évidence un effet de la similarité visuelle sur le rappel sériel de mots, ainsi que de lettres pour lesquelles les sujets devaient rappeler à la fois la lettre et sa casse. De meilleures performances sont obtenues lorsque les formes majuscules et minuscules sont visuellement différentes (e.g. H et h) que lorsqu'elles sont similaires (e.g. K et k). La préservation de cet effet malgré l'ajout d'une tâche de suppression articulatoire suggère un double codage phonologique et visuel des items. En l'état, le modèle de Baddeley ne permet pas d'expliquer un tel résultat car les deux systèmes esclaves sont indépendants sans qu'un lien direct ne soit établi entre eux. Ensuite, comment expliquer le gain de performances observé lors du rappel de mots en phrase comparé au rappel de mots isolés ? Si les sujets peuvent rappeler correctement cinq mots isolés, ils en rappellent 16 lorsqu'ils sont présentés dans des phrases ayant du sens (Baddeley et coll., 1987). Ce gain ne peut provenir de la BP dont l'empan est largement dépassé à 16 items. Il proviendrait de l'intégration des items en *chunks*², permettant ainsi d'augmenter considérablement le rappel sériel (Miller, 1956). Cette stratégie pourrait reposer sur le recours de la MLT (Ericsson et Chase, 1982). Baddeley (2000) suggère au contraire que l'intégration s'effectuerait au niveau de la MT. Pour étayer cette affirmation, Baddeley se base sur le cas de la patiente PV, qui présente un empan de mots d'un seul item et un empan de phrases de cinq items (Vallar et Baddeley, 1984). Baddeley souligne que ce dernier score reste très largement inférieur aux 15 items des sujets sains, réfutant ainsi le recours à la MLT pourtant préservée chez la patiente PV. Il omet cependant de préciser, qu'à l'instar des sujets sains, la patiente PV présente une amélioration pour l'empan de phrases.

Afin d'intégrer l'ensemble de ces arguments, Baddeley (2000) introduisit une nouvelle composante : le buffer épisodique (BE). Il s'agit d'un système de stockage à capacités limitées se basant sur un codage multimodal. L'intégration s'opérerait à la fois entre les représentations unitaires issues des autres composantes de la MT (BP et CVS) afin d'aboutir à la création de *chunks*, eux-mêmes liés aux informations provenant de la mémoire épisodique à long terme. Ce niveau d'intégration créerait des structures cohérentes et plus complexes

² Le *chunk* peut se définir comme une collection d'éléments ayant de fortes associations mutuelles, mais faible avec les éléments d'autres *chunks*² (Simon, 1974 ; Cowan, 2001).

comme des épisodes (i.e. une information factuelle liée aux informations contextuelles et émotionnelles d'occurrence). La récupération de la MLT serait basée sur la conscience qui lie les informations complexes de sources et de modalités multiples. Les capacités d'intégration et de maintien dépendraient des capacités attentionnelles de l'AC. Cependant, il convient de souligner qu'il n'y a quasiment pas de données expérimentales en psychologie cognitive venant valider son existence. Baddeley s'appuie en revanche sur des études menées en imagerie cérébrale (Prabhakaran et coll., 2000 ; Zhang et coll., 2004) qui ont mis en évidence une activation du cortex préfrontal droit lors du maintien d'informations liées. Selon Repovs et Baddeley (2006), ces études supportent l'hypothèse d'un buffer permettant le maintien d'informations multimodales intégrées. Il convient néanmoins de rester prudent et d'éviter l'écueil reposant sur la circularité des raisonnements « le BE est sous-tendu par le cortex préfrontal droit. Comme il y a une activation dans le cortex préfrontal droit, il s'agit donc du BE ». Chaque niveau d'explication doit normalement se suffire à lui-même. L'existence de ce buffer reste donc des plus hypothétiques.

1.2. Modèle de Wheeler et Treisman

Les travaux de Treisman ont initialement porté sur le binding en perception, en accordant une importance centrale à l'attention spatiale (Treisman, 1998). Selon son modèle FIT (*Feature Integration Theory* ; cf. figure 3) (Treisman et Gelade, 1980 ; Treisman, 1988), les indices élémentaires des objets visuels (e.g. la forme, la couleur, la texture, la forme) sont ségrégués selon leur nature, et répartis sur des cartes individuelles. Chacune de ces cartes comprend une information explicite (e.g. la couleur de l'objet), ainsi qu'une information implicite sur sa localisation spatiale. En parallèle de ces cartes, la carte spatiale va contenir les différentes positions spatiales des objets, sans que les indices élémentaires y soient enregistrés. L'intégration des informations visuelles et spatiales se fait par une fenêtre attentionnelle qui se déplace sur la carte spatiale. Elle assure la sélection des indices adéquats, et exclut temporairement les informations d'autres objets, évitant ainsi les erreurs de liaison (Treisman et Schmidt, 1982). De telles erreurs sont à l'origine des conjonctions illusives qui se produisent lorsqu'un indice élémentaire d'un objet est perçu comme appartenant à un autre. L'exemple canonique consiste en la présentation d'un X en vert et d'un O en rouge, produisant l'illusion d'un X en rouge et d'un O en vert. Dans une première tâche, les sujets se

voyaient présenter quatre objets différant en couleur, taille, forme, et texture. En plus des quatre objets, deux chiffres étaient affichés que les sujets devaient rapporter en priorité. Ils devaient ensuite rappeler tous les éléments de l'un des quatre objets, préalablement indiqué. Les résultats montrent que les sujets font 18 % d'erreurs de conjonction (les sujets rappellent des indices appartenant aux autres objets), et seulement 6 % d'erreurs d'intrusion (les sujets relatent des indices qui ne figurent pas dans la scène). Dans une autre étude, les sujets

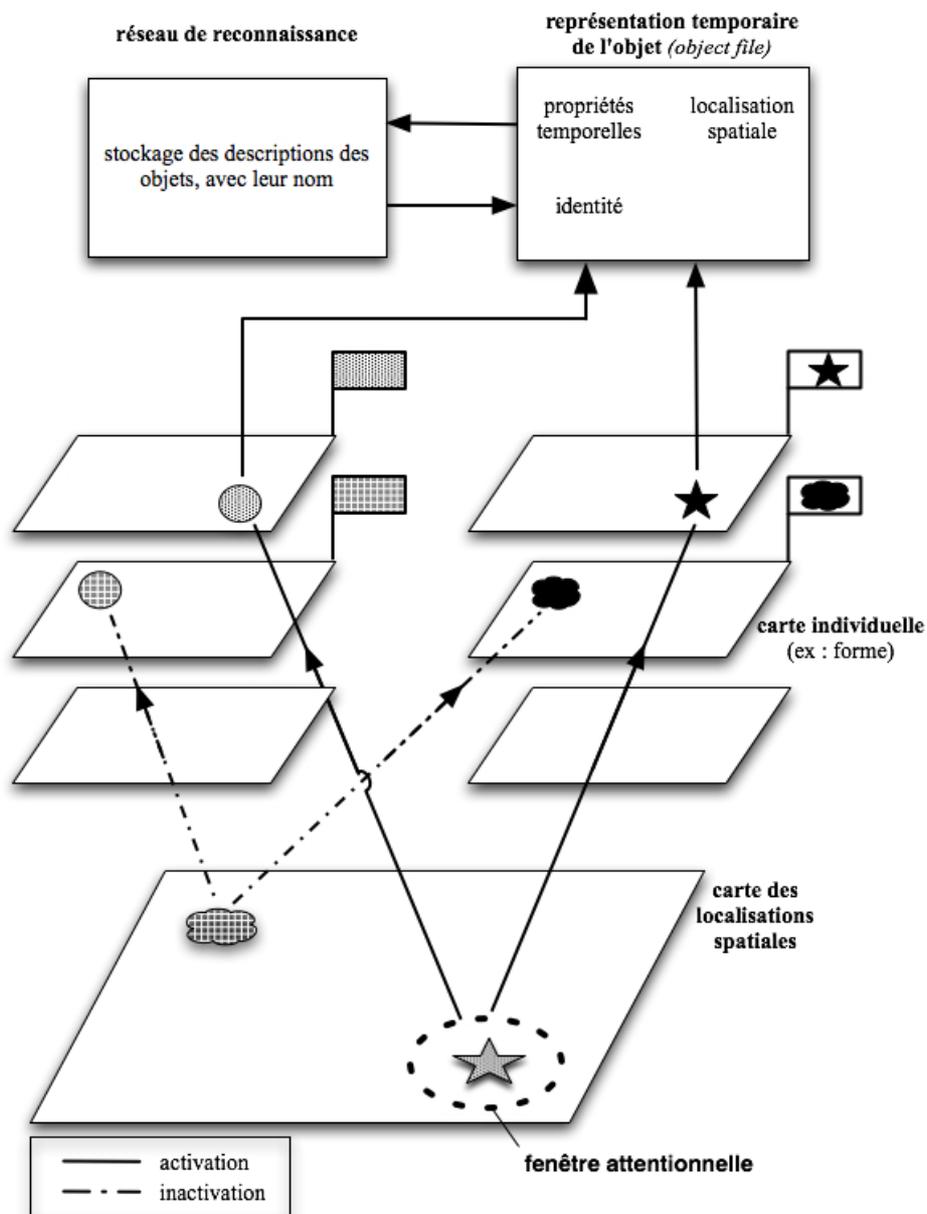


Figure 3 : représentation schématique du modèle FIT de Treisman. *Adapté de Treisman (1999).*

n'avaient plus à se concentrer sur les chiffres distracteurs. Ainsi, le taux de conjonction illusoire se montre similaire à celui des intrusions (respectivement 10 et 12 %). Les éléments correctement sélectionnés vont ensuite activer la représentation de l'objet stocké sous forme d'*object file* (Kahneman et coll., 1992). Il s'agit de représentations temporaires comportant les caractéristiques (description, localisation spatiale, nom...) de l'objet. Ce fichier est mis à jour à chaque fois que l'objet vient à bouger ou si ses propriétés changent. De cette façon, la représentation reste stable dans le temps et l'espace, assurant ainsi la continuité du monde extérieur. Ces représentations servent ainsi d'interface entre la perception, les connaissances top-down, et l'expérience consciente (Treisman, non publié).

Se basant sur une série d'études récemment publiée (Wheeler et Treisman, 2002), Treisman adapte son modèle FIT à la mémoire à court terme. Elle propose ainsi de dissocier les mécanismes impliqués dans le maintien des informations élémentaires et dans les liens les unissant. Les informations élémentaires sont stockées en parallèle dans des caches spécialisés. Chaque dimension possède son propre cache, dont la capacité de stockage varie selon la nature des informations stockées. Cette limitation en capacité induit une forte compétition entre les items de même nature, alors que la compétition entre les éléments de nature différente est quasi inexistante. Dans une des études, les sujets devaient mémoriser, isolément ou simultanément, la localisation spatiale et la couleur de carrés. Les résultats montrent que les sujets mémorisaient aussi bien la couleur ou la localisation seules que les deux en même temps. Dans une autre étude, les sujets devaient reconnaître la couleur de stimuli unicolores ou bicolores. Les sujets obtiennent de meilleures performances pour la rétention d'items unicolores que d'items bicolores. Cette diminution des performances ne peut s'expliquer par une charge mnésique plus importante pour les objets bicolores. En effet, dans l'étude précédemment décrite, les performances ne sont pas affectées par le fait que les sujets doivent retenir une ou deux dimensions des items. Considérés ensemble, tous ces résultats illustrent la forte compétition entre les informations de même dimension, et le peu d'interférences entre des dimensions différentes. Contrairement au maintien des informations élémentaires, le maintien de leur conjonction ne nécessite pas de ressources mnésiques, mais attentionnelles. Wheeler et Treisman ont montré que la reconnaissance des items n'était que peu affectée par l'utilisation d'un test en scène entière (*whole-display*), ou d'un item unique (*single-display*). Par contre, l'incidence du type de test est plus marquée pour la reconnaissance de la conjonction des items, avec des performances moindres pour un test en scène entière comparé à un test à item unique. Selon les auteurs, les ressources attentionnelles nécessaires au

maintien de la conjonction d'informations sont ré-allouées lors du test à multiples items afin de créer une nouvelle représentation, et induirait des interférences. A l'inverse, la perception d'un seul item ne demande que peu d'attention, préservant ainsi le lien entre les informations élémentaires. L'attention est donc requise au maintien du binding en mémoire à court terme, tout comme à l'encodage du binding en perception (Treisman, 1998).

Le modèle de Treisman présente plusieurs similitudes structurales et fonctionnelles avec celui de Baddeley³ :

- le traitement des informations élémentaires est assuré par des sous-systèmes dédiés : par les systèmes esclaves (BP et CVS) selon Baddeley, et par des caches (pour les informations visuelles et spatiales) selon Treisman. Toutefois, la conception de ces unités de stockage divergent. Pour Treisman, il s'agit de simples systèmes de stockage, alors qu'ils comportent en sus une fonction de rafraîchissement pour Baddeley,
- l'attention joue un rôle prépondérant dans l'intégration des informations, et dans leur maintien,
- il existe une mise en relation entre la mémoire à court terme/ MT et la MLT/ ME. Baddeley attribue au BE la capacité d'assurer le lien entre les deux formes de mémoire. Le BE permettrait ainsi le passage des représentations nouvellement créées vers la MLT, et la récupération des représentations plus anciennes vers la MT. Treisman exprime la même volonté, mais reste encore très floue dans le fonctionnement global. Elle suggère éventuellement un recodage sous forme verbale afin de prolonger la trace mnésique.

Au delà de ces similitudes, les deux modèles présentent tout de même des divergences quant à la nature de l'unité représentationnelle. Selon Baddeley, l'ensemble des informations concomitantes est intégré en un code multimodal. Il en résulterait ainsi une représentation unique d'un ensemble (même si Baddeley reste encore très flou sur la définition de multimodal). Treisman conçoit la représentation d'un objet comme une constellation des valeurs élémentaires (e.g. le rouge est une valeur élémentaire de la dimension couleur). Les

³ Il est intéressant de noter que Baddeley a récemment exprimé la possibilité de définir le fonctionnement du CVS en se basant sur le modèle de Wheeler et Treisman (Repovs et Baddeley, 2006).

éléments sont stockés en parallèle dans des caches dédiés et sont liés par l'attention. Pour elle, l'unité représentationnelle reste la valeur élémentaire.

2. Approches neurobiologique et neurophysiologique du binding

Dans la compréhension des mécanismes physiologiques et neurobiologiques sous-tendant le processus de binding, la littérature distingue généralement deux formes de mécanismes non exclusifs⁴. L'hypothèse du « binding statique » stipule qu'une nouvelle unité représentationnelle représente la conjonction des caractéristiques élémentaires d'une entité (e.g. objet, scène, événement), alors que selon l'hypothèse du « binding dynamique » les unités codant des caractéristiques distinctes intègrent leur activité pour aboutir à une représentation unique (Hummel, 1999). Chaque solution présente évidemment son lot d'arguments.

2.1. Binding statique

L'hypothèse du binding statique stipule qu'une aire cérébrale est directement impliquée dans le maintien des informations intégrées. Cette aire ou ce réseau est différent de celui gérant les informations élémentaires. Munk et coll. (2002) ont ainsi montré que le réseau impliqué dans le maintien de la conjonction d'informations visuelles et spatiales ne consiste pas en la simple addition des réseaux des stimuli élémentaires. Ce réseau de conjonctions comprend notamment le lobe pariétal supérieur, le cortex frontal supérieur et médian, et le préfrontal ventro-latéral et dorsolatéral.

Récemment Mitchell et coll. (2000) ont attribué à l'hippocampe la capacité de maintenir des représentations intégrées. Dans leur étude menée en IRMf, les participants devaient mémoriser trois images d'objets familiers présentées successivement. Chaque objet était localisé dans une case d'une grille. Les participants recevaient pour consigne de retenir sélectivement les objets, les positions spatiales ou les deux en même temps. Chez de jeunes

⁴ Les hypothèses neurobiologiques du binding ressemblent énormément aux formes cognitives précédemment décrites. Cependant, aucun lien direct ne pourrait être établi. Tout comme le phénotype ne récapitule pas le génotype, le cognitif n'est pas le reflet du biologique. D'ailleurs, Baddeley et Treisman n'excluent aucune hypothèse quant aux mécanismes physiologiques du binding.

adultes, les résultats montrent des activations plus importantes dans l'hippocampe antérieur gauche et le cortex préfrontal droit (BA 10) dans la condition de binding comparée aux deux conditions de base. D'autres structures comme le cortex cingulaire antérieur gauche (BA 32/24) et le cortex prémoteur droit (BA 6) ont également montré une activation dans cette condition, sans que les auteurs ne s'y attardent. Des études neuropsychologiques ont également décrit des altérations du processus de binding en MT chez des patients amnésiques présentant des lésions du lobe temporal médian (Olson et coll., 2006) ou un hypométabolisme des régions temporales (Quinette et coll., 2003, 2006).

Prabhakaran et coll. (2000) ont publié une étude visant à localiser le BE décrit par Baddeley (i.e. l'aire cérébrale intégrative). Dans cette étude, les auteurs ont utilisé du matériel verbal (des lettres) et du matériel spatial (des positions spatiales) en accord avec le modèle de Baddeley. Les informations verbales et spatiales étaient soit intégrées, soit séparées. Les auteurs ont trouvé une activation plus importante dans le cortex préfrontal droit (BA 9, 10, 46) lors du maintien des informations intégrées, comparativement aux informations séparées. En utilisant une procédure très similaire à celle de Prabhakaran et coll. (2000), Campo et coll. (2005) ont pu répliquer partiellement les résultats de Prabhakaran et coll. (2000) en indiquant une activation plus importante pour les items intégrés dans le cortex préfrontal de façon bilatérale, mais également dans le gyrus frontal supérieur, et les aires pariétales (lobules pariétaux supérieur et inférieur).

Pour résumer, l'intégration d'informations multidimensionnelles implique un vaste réseau de structures corticales (pariétales, temporales et frontales) et sous-corticales (hippocampe). Le binding s'effectue sous l'influence de processus attentionnels (Luck et Vogel, 1997 ; Treisman, 1998 ; Shafritz et coll., 2002) ou exécutifs (Baddeley, 2000). L'implémentation des mécanismes attentionnels, capable de combiner des éléments visuels dans des localisations spatiales spécifiques (Treisman, 1998) se ferait dans les aires pariétales (Shafritz et coll., 2002), alors que les aires préfrontales (Prabhakaran et coll., 2000 ; Campo et coll., 2005) ou hippocampiques (Mitchell et coll., 2000 ; Olson et coll., 2006) seraient plutôt impliquées dans le maintien en MT des représentations intégrées. Ces deux structures constituent donc des candidats potentiels dans le cadre de l'hypothèse du binding statique.

2.2. Binding dynamique

Le modèle statique du binding repose sur la convergence des unités codant les informations élémentaires vers des unités d'ordre supérieur les intégrant. Toutefois, ce système devrait produire une explosion du nombre d'unités de codage élémentaire comme de convergence. Le manque inhérent de flexibilité qui en résulte rend peu efficient la création de nouvelles représentations ou la modification de représentations pré-existantes. Ces limitations ont conduit divers auteurs à proposer un mécanisme (complémentaire) à la convergence. Von den Malsburg fut le premier à suggérer que le codage temporel permet aux unités représentationnelles de s'identifier comme liées (von der Malsburg et Schneider, 1986 ; von der Malsburg, 1995). Les neurones impliqués dans le traitement d'un même stimulus vont tendre à synchroniser leur activité et simultanément se désynchroniser des autres neurones qui ne traitent pas le stimulus cible. Ce mécanisme de synchronisation/ désynchronisation augmente sélectivement la saillance des réponses synchrones et permet d'éviter toute interférence entre des informations appartenant à différents objets. Ainsi, un même neurone peut être impliqué dans le traitement de plusieurs stimuli, conduisant à une baisse drastique du nombre de cellules requises. De plus, ce mécanisme rend le système plus flexible.

Le groupe de Singer propose que les synchronies dans la bande γ (30-80 Hz) à 0 délais sont étroitement liées aux stimuli externes. Ce serait dans cette bande fréquence que pourrait s'opérer l'intégration des informations élémentaires (Buzsaki et Draguhn, 2004). Elles contribueraient également à la potentialisation et à la dépression à long terme (voir Jensen et Lisman, 2005 et Axmacher et coll., 2006 pour revues), deux mécanismes cellulaires impliqués dans l'apprentissage et la mémoire (Traub et coll., 1998). Cependant, cette hypothèse a été largement critiquée (voir Gray, 1999 pour revue). Les synchronies γ ne seraient impliquées que dans les synchronies locales et dans le traitement perceptif des stimuli (Tallon-Baudry et coll., 2001). Dans la rétention à court terme d'informations élémentaires, des synchronies dans les régions frontales ont été trouvées dans les bandes θ (4-8 Hz) et β (12-24 Hz) (Stam, 2000 ; Tesche et Karhu, 2000 ; Tallon-Baudry et coll., 2001). A notre connaissance, aucune étude expérimentale ne s'est faite sur le maintien d'items multidimensionnels. L'investigation du binding dynamique reste donc à faire.

Chapitre 3. La schizophrénie comme altération du binding ?

1. Arguments comportementaux et cognitifs

Les altérations du binding en MLT chez les patients schizophrènes sont bien établies. Elles ont été mises en évidence à l'aide de divers protocoles expérimentaux. Les études ont ainsi montré soit une réduction de la susceptibilité à un effet d'interférence (Lepage et coll., 2005), soit une difficulté à associer des informations cibles à la source et au contexte d'occurrence (Rizzo et coll., 1996 ; Danion et coll., 1999 ; Waters et coll., 2004). Danion et ses collègues (1996, 1999) ont alors suggéré que les déficits observés pour la ME pourraient être reliés à un déficit de binding permettant de créer des représentations plus complexes. Toujours selon eux, un tel déficit peut apparaître dès l'encodage, impliquant ainsi la MT.

Sur la base de cette hypothèse, Burglen et coll. (2004) ont commencé l'investigation du binding en MT dans notre laboratoire. Pour ce faire, ils ont adapté le protocole expérimental initialement développé par Mitchell et coll. (2000). En pratique, trois images d'objets familiers sont présentées successivement à raison d'une image par seconde. Chaque objet se trouve localisé dans une des cases d'une grille qui en comporte neuf. Les participants reçoivent pour consignes de mémoriser uniquement les objets dans la condition « objet », ou alors les positions spatiales dans la condition « localisation ». Lors du test, les participants doivent reconnaître si l'item (l'objet ou la localisation) a été présenté précédemment ou non. Enfin, dans la condition « combinaison », les participants doivent mémoriser à la fois les objets et leur position respective. Lors du test, les sujets indiquent si l'objet se trouve dans sa position initiale (réponse OUI) ou s'il se trouve dans la position préalablement occupée par un autre objet (réponse NON). Les résultats montrent que les erreurs de conjonction (i.e. reconnaître une recombinaison objet-localisation comme une combinaison initiale) dans la condition « combinaison » sont supérieures aux erreurs d'items (i.e. reconnaître un item ancien comme nouveau) dans les conditions « objet » et « localisation » uniquement chez les patients schizophrènes mais se révèlent égales chez les sujets sains. Selon les auteurs, ce

résultat pourrait mettre en évidence l'altération du processus de binding dans la schizophrénie.

Une deuxième étude s'est également penchée sur le binding en MT chez les patients schizophrènes. Gold et coll. (2003) ont adapté le protocole initial de Luck et Vogel (1999) dans lequel les participants mémorisent l'orientation et la couleur de plusieurs barres. Lors du test, les participants doivent évaluer soit la couleur ou l'orientation spécifiquement, soit les deux en même temps. Les patients ne présentent pas de déficit plus important pour la condition de binding comparativement aux deux conditions de base. Cependant, leurs performances sont globalement inférieures à celles des sujets sains. Ces résultats indiquent que les patients sont capables d'intégrer de multiples informations en MT, même avec des capacités réduites. Les auteurs attribuent cette réduction globale à un déficit d'attention soutenue responsable des problèmes d'encodage et un déficit d'attention sélective.

2. Arguments neurobiologiques

La littérature distingue deux formes neurobiologiques de binding (cf. p. 49). Se basant sur des études menées chez des sujets sains, le cortex préfrontal et l'hippocampe constituent de bons candidats pour expliquer un éventuel déficit de binding chez les sujets schizophrènes. En se basant sur leur étude, Mather et coll. (2006) suggèrent que le déficit de binding mis en évidence par Burglen et coll. (2004) résulterait d'une altération du gyrus temporal supérieur. Concernant la ME, Ongur et coll. (2006) affirment que l'altération de la capacité des patients à établir des relations entre des items résulte d'un déficit d'activation du cortex pariétal droit et de l'hippocampe. Il faut toutefois prendre ce dernier résultat avec beaucoup de circonspection. En effet, les auteurs ont noté une activation de cette structure chez les sujets sains et pas chez les patients. Par contre, aucune analyse statistique comparant les deux groupes n'a été effectuée pour l'hippocampe, alors que c'est le cas pour le cortex pariétal. Enfin, selon Lepage et coll. (2006) le traitement du lien entre les informations serait assuré par le cortex préfrontal dorsolatéral.

Dans le cadre du binding dynamique, Spencer et ses collaborateurs ont montré que les figures de Kanizsa, pour lesquelles les illusions induites reposent sur un processus de binding, induisent une activité γ moins importante au niveau occipital chez des patients schizophrènes

(Spencer et coll., 2003 ; Spencer et coll., 2004). L'utilisation de l'EEG rend toutefois difficile toute localisation de l'activité γ . Concernant le maintien en MT, certaines études ont révélé une altération des synchronies θ et γ chez les patients schizophrènes (Herrmann et Demiralp, 2005 ; Schmiedt et coll., 2005 ; Light et coll., 2006), mais cette altération ne concerne que le maintien de stimuli simples. Il existe cependant des arguments indirects étayant l'hypothèse d'une altération du binding dynamique dans la schizophrénie. Les synchronies γ et θ seraient impliquées dans l'induction de potentialisation/ dépression à long terme. Ces mécanismes cellulaires sont liés aux récepteurs glutamatergiques NMDA et jouent un rôle important dans la consolidation des informations en mémoire (voir Bliss et Collingridge, 1993 pour revue). Le système dopaminergique assure une modulation de la potentialisation à long terme au niveau des synapses de CA1 et du gyrus denté (Otmakhova et Lisman, 1996 ; Kusuki et coll., 1997 ; Yang et coll., 2002 ; Lemon et Manahan-Vaughan, 2006), ainsi qu'au niveau des synapses hippocampo-préfrontales (Gurden et coll., 1999 ; Gurden et coll., 2000 ; Ishikawa et coll., 2005). Cette modulation s'opère essentiellement via les récepteurs *D₁-like*. Ainsi, l'hyperfonctionnement dopaminergique et l'hypofonctionnement glutamatergique constatés pourraient rendre compte de l'activité γ anormale dans la schizophrénie (Lee et coll., 2003) et conduire à un relâchement des associations aboutissant à la création de représentations aberrantes (Lisman et Otmakhova, 2001).

Chapitre 4. Hypothèses de travail

La perte des associations constitue les signes primaires de la schizophrénie (Bleuler, 1911, cité par Tononi et Edelman, 2000). Le binding peut apparaître comme une reformulation cognitive de ces symptômes, plaçant ce processus au centre de l'investigation physiopathologique de la schizophrénie.

Les objectifs de cette thèse sont doubles : (1) par une approche en psychologie cognitive, nous avons cherché à valider l'hypothèse d'un déficit spécifique du processus de binding en MT chez les patients, en regard des éléments divergents de la littérature. A cette fin, nous avons adapté le protocole de Prabhakaran et coll. (2000) ; (2) par une approche en neuropsychologie cognitive, nous avons cherché à préciser le substrat neuronal impliqué dans la gestion des représentations intégrées grâce à l'IRMf chez le sujet sain. L'hippocampe (Mitchell et coll., 2000), le cortex préfrontal (Prabhakaran et coll., 2000 ; Munk et coll., 2002 ; Campo et coll., 2005) et le cortex pariétal (Shafritz et coll., 2002 ; Campo et coll., 2005) constituent des candidats potentiels. Par la suite, les analyses ont été étendues aux patients souffrant de schizophrénie. La majorité des aires précédemment citées présentent des anomalies structurelles et fonctionnelles chez les patients schizophrènes (voir Harrison, 1999 pour revue). A notre connaissance, aucune étude du binding statique en IRMf dans la schizophrénie n'a jamais été rapportée dans la littérature. Les études IRMf sont menées en collaboration avec l'Institut de Physique Biologique (UMR 7004 ULP/ CNRS).

Un deuxième mécanisme potentiel repose sur la coordination temporelle de l'activité des aires traitant les informations élémentaires. Cette hypothèse est évaluée en MEG/ EEG en terme de synchronies, et en IRMf en terme de corrélations partielles d'activité. Une partie du travail a été effectuée en collaboration avec la FORENAP (Formation et recherche en neurosciences appliquées à la psychiatrie). A notre connaissance, l'investigation expérimentale de cette hypothèse reste à faire.

Enfin ce travail s'intègre dans un projet plus large (cf. figure 4), puisque les mêmes sujets seront évalués sur le plan de leur connectivité anatomique, dont on sait qu'elle est diminuée dans la schizophrénie. Il s'agira de préciser si les troubles de l'intégration constatés

peuvent résulter d'une altération de connectivité anatomique. En effet, des études anatomo-pathologiques ont révélé des anomalies de la communication inter-neuronale, provenant d'une réduction du neuropile (Selemon et Goldman-Rakic, 1999) et d'une diminution du nombre de synapses, principalement dans les structures frontales (voir Harrison, 1999 pour une revue). Ainsi, une IRM morphologique devrait permettre de visualiser les diminutions de volume de substance grise dans les régions d'intérêt (i.e. régions frontales et temporales internes). Parallèlement, le recours à la technique de l'imagerie du tenseur de diffusion (ITD) devrait permettre d'évaluer le degré d'organisation des fibres blanches dont des modifications ont été décrites chez des patients schizophrènes, notamment dans les régions sous-frontales (Lim et coll., 1999). Les études en ITD seront réalisées en collaboration avec le Department of Diagnostic Radiology de Freiburg.

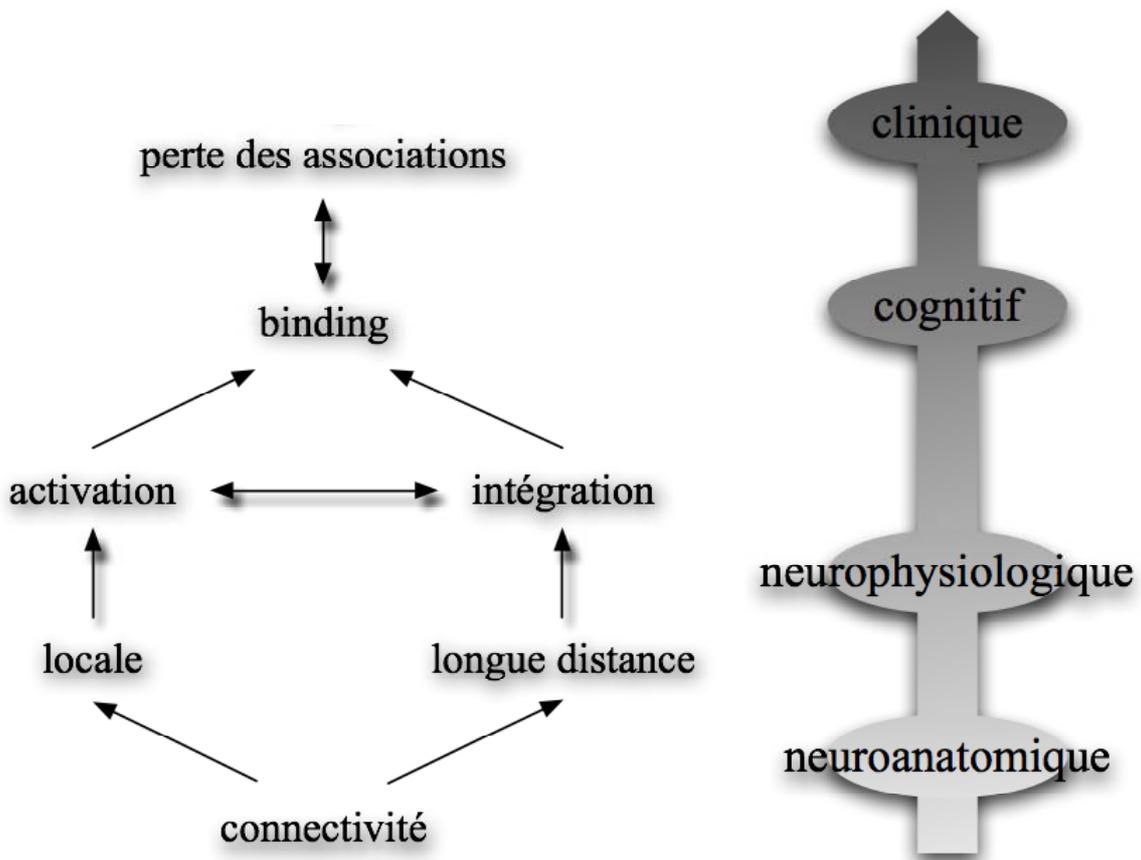


Figure 4 : représentation schématique de l'analyse multifactorielle du binding dans la schizophrénie.

Si les études de connectivité anatomique restent à faire, les investigations comportementales et anatomo-fonctionnelles (IRMf et MEG/ EEG) ont déjà été réalisées. Cependant, ce manuscrit ne présentera que les deux études comportementales que nous avons menées, ainsi que l'étude en IRMf.

Contribution expérimentale

Chapitre 1. Adaptation du protocole de Prabhakaran et coll. (2000) à l'étude du binding en mémoire de travail chez les patients schizophrènes

Peu d'études se sont intéressées au binding en mémoire de travail (MT) dans la schizophrénie (Gold et coll., 2003 ; Burglen et coll., 2004). Les deux seules études à s'être penchées sur le problème ont abouti à des résultats divergents. D'un point de vue méthodologique, ces deux études évaluent le binding en comparant directement la condition bimodale de binding aux conditions unimodales de base. Une telle évaluation est cependant sujette à un biais dans la mesure où la charge mnésique est deux fois plus importante dans la première condition (Mitchell et coll., 2000). En ce sens, l'augmentation du taux d'erreur dans la condition de binding peut s'expliquer par un déficit de binding chez les patients schizophrènes, aussi bien que par un effet aspécifique lié à la difficulté (Burglen et coll., 2004). Afin de passer outre ces limitations, le protocole développé par Prabhakaran et coll. (2000) nous a paru particulièrement adapté. En effet, le processus de binding est évalué en comparant deux conditions proposant le même nombre d'items à retenir et à reconnaître, mais différant par la présence ou non d'un lien entre les items.

Dans ce protocole, le binding est étudié à l'aide de quatre lettres et quatre positions spatiales. Les items peuvent être présentés de façon groupée ou séparée. A la lumière des résultats de Prabhakaran et coll. (2000), nous escomptons un bénéfice pour les items liés chez les sujets sains. En accord avec l'hypothèse d'un déficit de binding dans la schizophrénie, les patients devraient présenter des performances similaires pour les items liés ou séparés. En d'autres termes, une interaction entre le groupe et les conditions de binding devrait s'observer. Une absence d'interaction serait interprétée comme une préservation du processus de binding chez les patients schizophrènes.

1. Matériel & méthodes

1.1. Participants

Les données démographiques et cliniques sont présentées dans le tableau 2. Trente-huit participants sont sélectionnés pour cette étude, 19 patients et 19 sujets sains. Le groupe de patients comporte cinq femmes et 14 hommes. Tous les patients sont ambulants et n'ont été hospitalisés dans le mois précédant les tests. Les patients répondent aux critères diagnostiques du DSM-IV TR (American Psychiatric Association, 2000) de schizophrénie, tels que déterminés par consensus entre le psychiatre traitant et par les psychiatres confirmés appartenant à l'équipe de recherche. Ces mêmes psychiatres réalisent des entretiens au cours desquels l'échelle d'évaluation clinique PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale ; Kay et coll., 1987) est utilisée afin d'évaluer la prédominance d'une symptomatologie positive ou négative. Tous les patients sont cliniquement stabilisés, et suivent, à l'exception de deux, un traitement par neuroleptiques. Dix d'entre eux reçoivent des neuroleptiques typiques (flupenthixol, haloperidol, levomepromazine, zuclopenthixol) et sept des neuroleptiques atypiques (amisulpride, caripramine, olanzapine, risperdone). Le groupe témoin (n = 19) est apparié en âge, en niveau d'éducation et en genre (cinq femmes pour 14 hommes). Les deux groupes sont statistiquement comparables en âge moyen et en niveau d'éducation moyen ($t_{36} < 1$ dans les deux cas). Cependant, ils diffèrent selon le quotient intellectuel (QI), évalué par la forme abrégée (Silverstein, 1982) de la WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale –Revised) (patients : $83,00 \pm 3,11$; témoins : $94,05 \pm 2,23$; $t_{36} = 2,81$; $p < 0,001$).

Tout sujet présentant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme, de troubles neurologiques, ou traités par des anti-dépresseurs, des benzodiazépines ou du lithium, se voit exclu de toute participation. En plus de ces critères, tout sujet témoin présentant un quelconque trouble psychiatrique passé ou présent, ou de premier degré (parents, fratrie) se voit également exclu.

Conformément à la loi du 20 décembre 1988 (loi 88-1138) relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale, le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) de Strasbourg-1 a approuvé l'étude.

Tous les participants ont préalablement signé un consentement éclairé (voir annexe 1) et ont reçu une indemnité financière pour leur participation.

Groupe	Etude 1		Etude 2	
	SZ (n=19)	TEM (n=19)	SZ (n=20)	TEM (n=20)
Age	35,47 (2,40)	34,89 (6,38)	35,75 (2,17)	34,15 (1,27)
Niveau d'éducation	11,37 (0,50)	11,37 (0,17)	11,95 (0,48)	11,65 (0,28)
Echelles de PANSS				
positive	20,47 (1,80)		17,03 (1,96)	
négative	24,58 (1,41)		19,16 (1,66)	
générale	49,16 (3,35)		37,11 (3,73)	
Durée de la maladie (années)	11,50 (2,02)		12,72 (2,03)	
Durée du traitement (années)	5,75 (1,24)		5,99 (1,14)	
Eq/ CPZ (mg/ jour)				
typiques	142,87 (89,62)		190,99 (45,52)	
atypiques	92,87 (41,78)		115,55 (24,49)	

Tableau 2 : moyennes (erreur-types) des données sociodémographiques et cliniques pour le groupe de patients schizophrènes (SZ) et le groupe de sujets sains (TEM). Les posologies de neuroleptiques sont converties en équivalence chlorpromazine (Eq / CPZ) (Calanca et coll., 2002 ; Wood, 2003).

NB : les échelles PANSS de l'étude 2 sont établies pour 19 patients.

1.2. Appareils et stimuli

Le logiciel E-prime (version 1.1 ; Psychology Software Tools Inc.) est utilisé pour la présentation des stimuli de couleur blanche sur le fond noir d'un écran (17 pouces, LCD) de PC (processeur Intel® Pentium® 4 cadencé à 3,20 GHz ; 256 Mo RAM). Le stimulus à mémoriser se compose de quatre lettres et/ ou de quatre positions spatiales (taille 36 ; police Times New Roman). Les lettres sont systématiquement des consonnes (W exclu) et sont présentées en majuscule. Les positions sont définies par des paires de parenthèses et sélectionnées parmi 12 positions matérialisées sur une ellipse virtuelle centrée. La sélection des positions est pseudo-aléatoire, deux positions n'étant jamais contiguës. Le test consiste en la présentation d'une lettre et/ ou d'une position (taille 36 ; police Times New Roman). La casse des lettres et la forme des positions sont modifiées (lettre en minuscule et accolades) afin de minimiser l'effet de l'apparence visuelle des items sur la rétention.

1.3. Protocoles expérimentaux

Tâche de binding

La tâche de binding est adaptée de celle originellement utilisée par Prabhakaran et coll. (2000). Chaque essai débute par la présentation d'une croix blanche au milieu de l'écran (1000 ms), suivie de l'affichage simultané des stimuli à retenir (4000 ms). Les sujets doivent maintenir les stimuli pendant 4500 ms. Durant cet intervalle, la croix centrale reste affichée et devient verte 500 ms avant le début du test afin d'annoncer sa survenue. Lors du test de reconnaissance, les sujets ont 3000 ms pour fournir une réponse de type oui/ non. Les réponses sont collectées à l'aide d'un boîtier de réponses. Les boutons de réponses sont prédéterminés selon la latéralité des sujets. Plus précisément, les sujets droitiers répondent positivement en appuyant sur le bouton de droite et négativement sur celui de gauche. L'affectation des boutons est inversée pour les sujets gauchers. Les participants reçoivent pour consigne de répondre le plus rapidement possible, sans toutefois sacrifier à la précision. Deux-mille ms après l'enregistrement de la réponse, un nouvel essai commence.

Le maintien de l'intégration des informations est évalué à l'aide de deux conditions de binding (une illustration est donnée à la figure 5). Pour chacune, quatre lettres et quatre positions spatiales sont à mémoriser. Dans la condition « lettres dans positions » (B+)

chacune des quatre lettres est incluse dans une position distincte, alors que pour la condition « lettres et positions » (B-), les lettres sont présentées au centre de l'écran et séparées des positions. Pour les deux conditions, le test consiste en la présentation d'une lettre incluse dans une position. Il est demandé aux sujets de répondre selon la familiarité des items. Pour les cibles (50 % des essais), le test est composé d'une lettre et d'une position faisant parties des stimuli à mémoriser. Ainsi, la condition B+ comprend deux types d'essais positifs : les essais congruents pour lesquels la lettre réapparaît exactement dans la même position, et les essais non congruents pour lesquels la lettre réapparaît dans une position préalablement occupée par une autre. Pour les distracteurs (50 % des essais), le test comprend une lettre et/ ou une position différent des items à mémoriser.

Deux autres conditions supplémentaires sont ajoutées afin de vérifier les capacités de base des sujets à mémoriser isolément les informations verbales ou visuelles (cf. figure 6). Dans la condition « lettres » (L), les sujets doivent décider si la lettre présentée lors du test figure parmi les quatre à mémoriser (50 % des essais) ou non. La condition « positions » (P) est identique à la condition L, mais comporte des positions spatiales et non des lettres.

Dans toutes les conditions, l'ordre de présentation des essais positifs et négatifs est pseudo-aléatoire, de sorte qu'au maximum deux essais positifs ou négatifs sont consécutifs.

Tâches d'empan

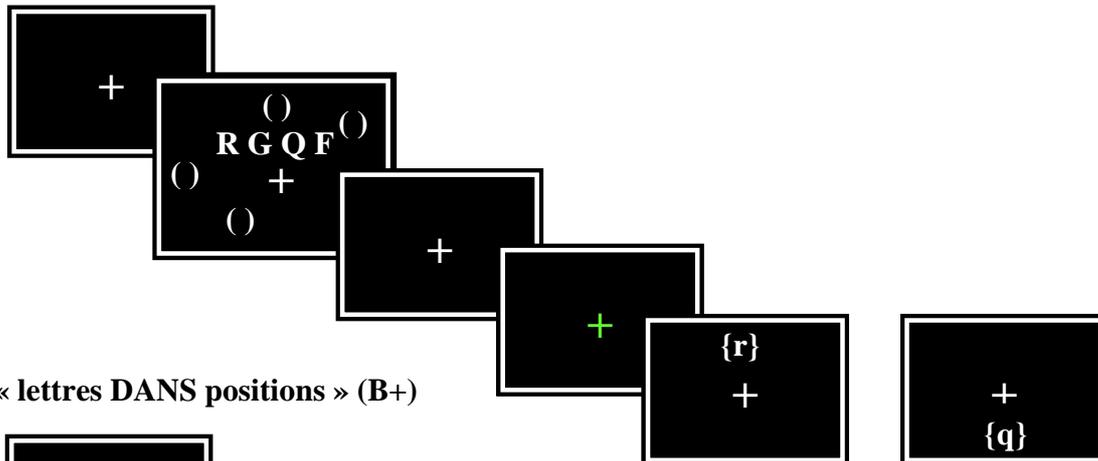
Ces tâches comprennent des mesures classiques d'empan verbal, visuel et spatial. Dans chacune des tâches d'empan, la même procédure de test et d'évaluation est utilisée. Trois essais par longueur de séquence sont réalisés et le test s'arrête en cas d'échec dans deux essais d'une même longueur. L'empan est considéré comme égal à la dernière longueur de séquence réussie dans deux essais au moins.

Tâche d'empan spatial de Corsi. Le matériel est constitué d'un panneau de 25 x 37 cm comprenant neuf cubes disposés spatialement de façon randomisée. L'expérimentateur pointe, au rythme de un par seconde, les cubes selon des séquences variant entre deux et huit items. A l'issue de la présentation, le participant doit reproduire, également par pointage, chaque séquence dans le même ordre sériel.

Tâche d'empan visuel (Della Sala et coll., 1999). Des motifs composés d'un nombre égal de carrés noirs et blancs sont présentés au participant sous la forme de matrices allant de 2 x 2 à 6 x 5 cases. Chaque motif est présenté pendant deux secondes. Immédiatement après

la présentation, le participant doit reproduire le motif en marquant les cases appropriées d'une matrice vierge sur un cahier de réponse.

« lettres ET positions » (B-)



« lettres DANS positions » (B+)

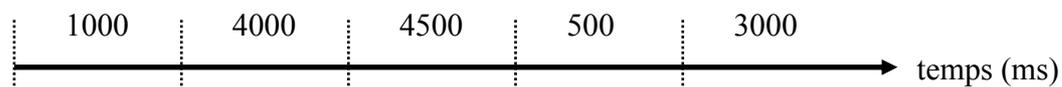
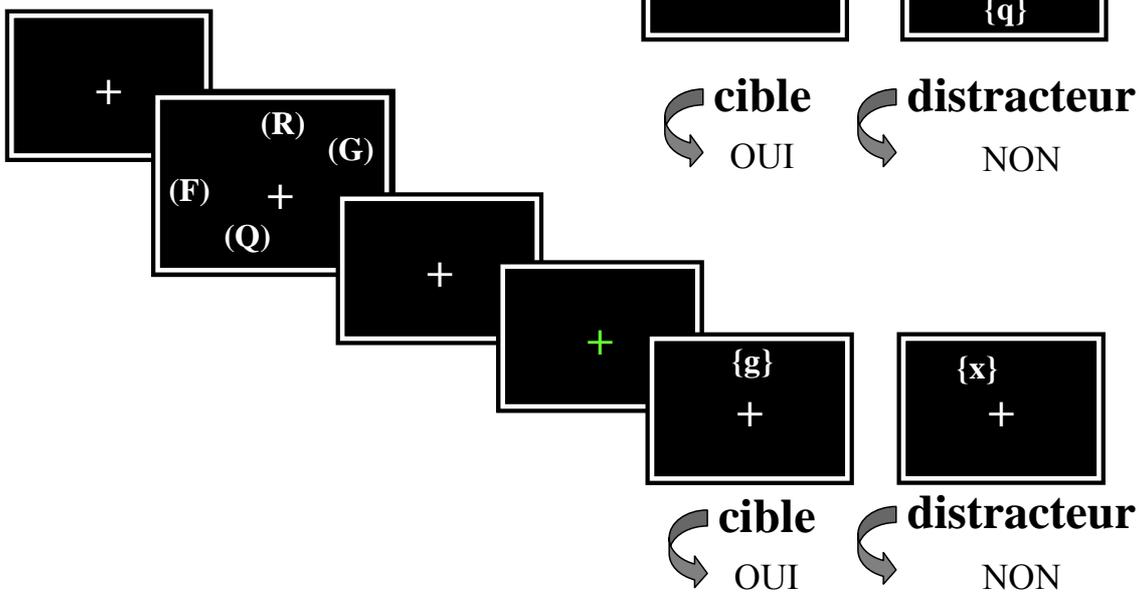
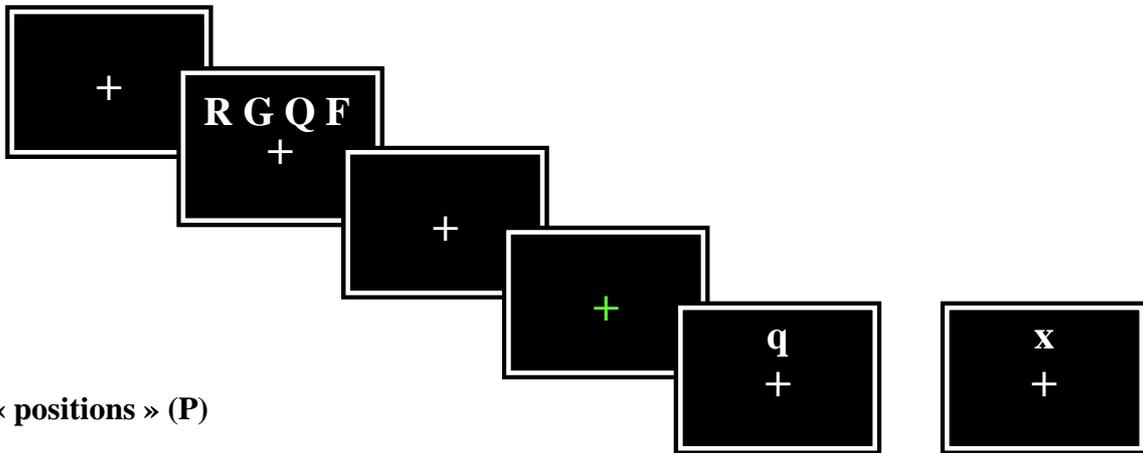


Figure 5 : illustration des conditions de binding. Chaque essai débute par la présentation de la croix de fixation (1000 ms), suivie de la présentation des stimuli à mémoriser (4000 ms). Durant les 4500 ms suivant, seule la croix de fixation reste affichée. Elle devient verte 500 ms avant le début du test afin d'annoncer sa survenue. Les participants disposent de 3000 ms pour émettre une réponse. Les sujets répondent « oui » si l'item présenté figure parmi les quatre à retenir (cible), et « non » s'il est nouveau (distracteur).

« lettres » (L)



« positions » (P)

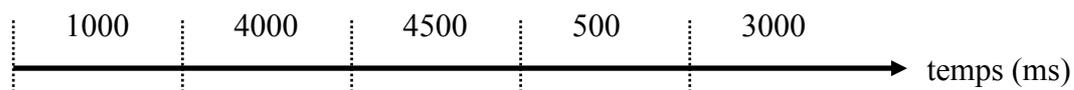
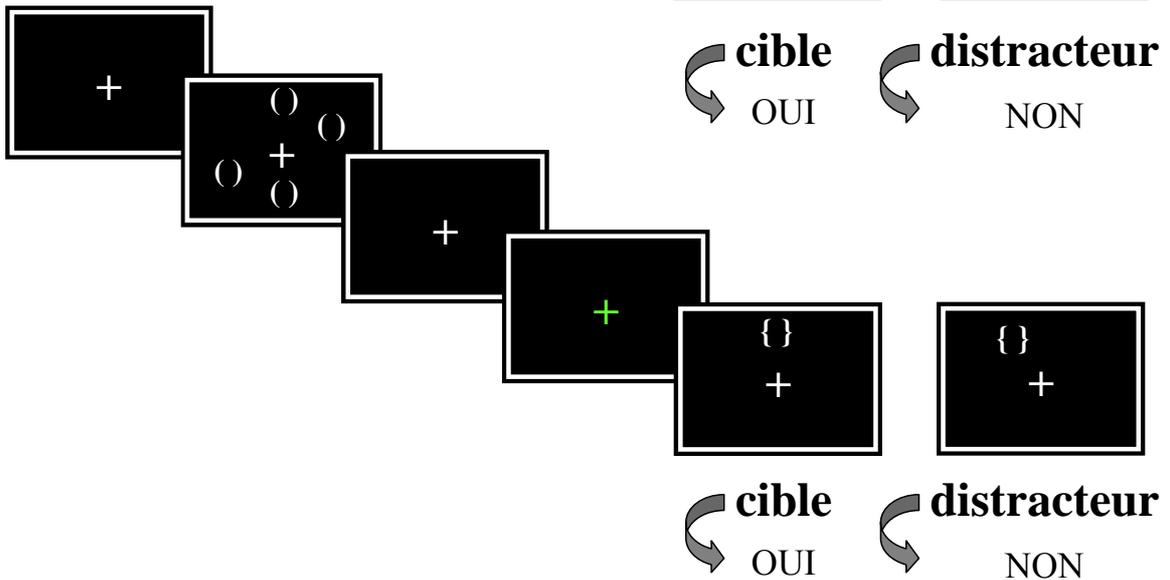


Figure 6 : illustration des conditions de base. Chaque essai débute par la présentation de la croix de fixation (1000 ms), suivie de la présentation des stimuli à mémoriser (4000 ms). Durant les 4500 ms suivant, seule la croix de fixation reste affichée. Elle devient verte 500 ms avant le début du test afin d’annoncer sa survenue. Les participants disposent de 3000 ms pour émettre une réponse. Les sujets répondent « oui » si l’item présenté figure parmi les quatre à retenir (cible), et « non » s’il est nouveau (distracteur).

Tâche d’empan de chiffres. Des séquences de trois à 10 chiffres compris entre un et neuf sont lues à voix haute par l’expérimentateur à la vitesse de un chiffre par seconde. Dès la fin de la présentation, le participant a pour consigne de reproduire oralement la séquence

selon le même ordre chronologique (empan à l'endroit). La tâche achevée, de nouvelles séquences de chiffres sont présentées, et le sujet doit les restituer selon l'ordre chronologique inverse (empan à l'envers).

1.4. Procédure

La tâche de mémoire de travail est réalisée en deux séances de 60 à 75 minutes chacune, espacées au minimum de 24 heures et au maximum d'une semaine. Les deux séances se déroulent de façon identique. Elles débutent par une description des instructions relatives à chaque condition. Trois essais illustratifs sont proposés pour chacune des conditions afin de s'assurer de la bonne compréhension des consignes. Puis, un entraînement est proposé au participant, avec six essais successifs par condition. L'ordre de présentation des conditions est pseudo-aléatoire, débutant systématiquement par une des conditions de base (L ou P). Lors de la phase expérimentale, la tâche de binding comprend 30 essais successifs par condition. Avant chaque condition, les instructions sont rappelées au participant. L'ordre des conditions est pseudo-randomisé selon les mêmes règles que l'entraînement. A l'issue de l'étude, les participants sont invités à décrire la stratégie adoptée dans chaque condition. Ils peuvent ensuite émettre des commentaires et poser des questions concernant l'ensemble de l'étude.

Une troisième séance est consacrée à la passation des tâches additionnelles, ainsi qu'à la mesure psychométrique des capacités intellectuelles (WAIS-R). L'ordre de passation des tests est aléatoire.

1.5. Analyse statistique

Le logiciel Statistica 6.0 (Statsoft®) est utilisé pour traiter les proportions de réponses correctes et les temps de réponses correctes. Ces variables dépendantes ont fait l'objet d'analyses de variance (ANOVA) à mesures répétées, comprenant systématiquement le facteur « groupe » (témoin, TEM et patient, SZ) comme facteur inter-groupe. Les facteurs « congruence » (B+ congruent et non congruent), « conditions de binding » (B- et B+) et « conditions de base » (L et P) sont définis comme facteurs intra-groupe. A l'instar de Prabhakaran et coll. (2000), les conditions de binding et les conditions de base sont analysées

séparément. Pour ces dernières, un score c ($c = -(\Phi^{-1}(\text{DC}) + \Phi^{-1}(\text{FA})) / 2$; Stanislaw et Todorov, 1999) est calculé, afin de vérifier les biais de réponse (cf. encart 3). Les données des tests d'empan sont analysées à l'aide de tests de Student pour groupes indépendants ou d'ANOVA quand approprié.

Les comparaisons *post hoc* sont effectuées à l'aide d'un test HSD (*Honestly Significantly Different*) de Tukey.

Dans toutes les analyses, le seuil de significativité statistique retenu est fixé à $\alpha = 0,05$.

2. Résultats

2.1. Conditions de binding

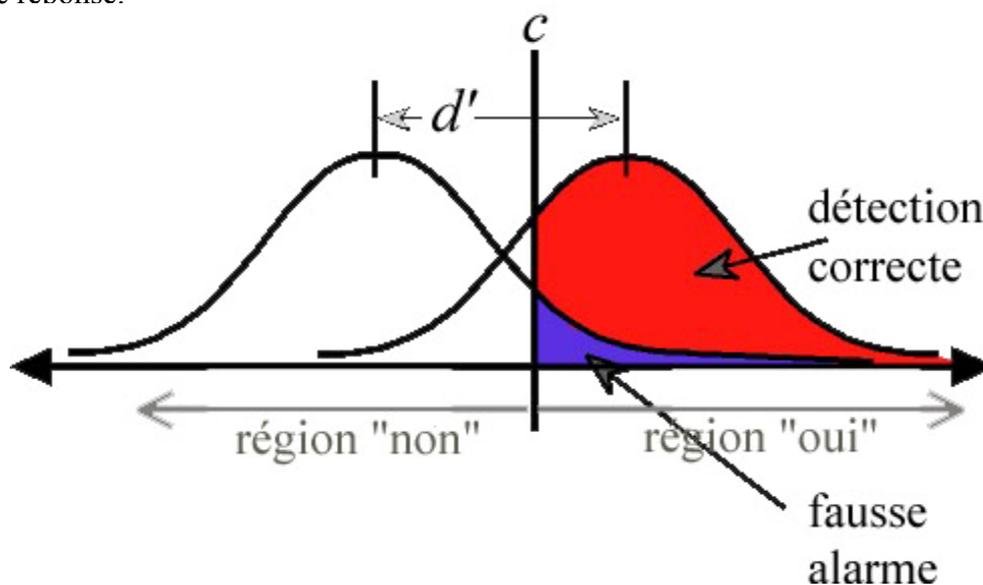
Les tableaux 3 et 4 présentent les proportions et les temps de réponse des réponses correctes. Les analyses portent sur la globalité des réponses correctes, en moyennant les détections correctes et les rejets corrects (sauf si précisé).

L'ANOVA montre que la proportion de réponses correctes est significativement plus élevée pour le groupe TEM que pour le groupe SZ ($F(1,36) = 16,97$; $p < 0,001$). Elle indique également que la proportion est globalement plus élevée pour la condition B+ que pour la condition B- ($F(1,36) = 4,33$; $p = 0,04$). Enfin, l'interaction entre ces deux facteurs n'est pas significative ($F(1,36) = 0,76$; $p = 0,39$).

Concernant les temps de réponses, les deux groupes tendent à présenter des temps inférieurs pour la condition B+ par rapport à la condition B- ($F(1,36) = 3,54$; $p = 0,07$), avec des temps de réponses supérieurs pour le groupe SZ comparé au groupe TEM ($F(1,36) = 9,43$; $p = 0,004$). Cependant, l'ANOVA ne montre aucune interaction « groupe » x « conditions de binding » ($F(1,36) = 0,19$; $p = 0,66$).

Encart 3 : la théorie de détection du signal (TDS)

Initialement développée comme un modèle mathématique de la perception, la TDS a été appliquée à l'étude de la performance en reconnaissance. L'intérêt est de pouvoir évaluer les capacités des sujets à discriminer les items familiers (i.e. des cibles) des items nouveaux (i.e. des distracteurs), mais également la stratégie adoptée pour répondre (i.e. être prudent ou prendre des risques). Les indices de discrimination (d') et de critère de réponse (c) sont indépendants. Une valeur négative de c signifie que le sujet présente un biais pour le « oui », une valeur positive pour le « non » et une valeur de 0 signifie qu'il n'y a pas de biais de réponse.



Dans une tâche de reconnaissance oui/ non, quatre types de réponses sont possibles :

		nature du stimulus	
		cible	distracteur
réponse du sujet	oui	détection correcte	fausse alarme
	non	omission	rejet correct

2.2. Congruence

Les tableaux 3 et 4 présentent les proportions et les temps de réponse des détections correctes (DC). Les analyses ne portent que sur les DC dans la mesure où seul ce type de réponses est concerné par le facteur de congruence.

L'analyse statistique montre que les proportions de DC du groupe SZ sont significativement inférieures à celles du groupe TEM ($F(1,36) = 9,90$; $p = 0,003$). Les deux groupes présentent des proportions de DC plus élevées pour les essais congruents que pour les essais non congruents ($F(28,96) = 28,96$; $p < 0,001$). L'absence d'interaction « groupe » X « congruence » ($F(1,36) = 1,90$; $p = 0,18$) reflète un effet similaire de la congruence pour les deux groupes.

Les temps de DC du groupe SZ sont systématiquement supérieurs à ceux du groupe TEM ($F(1,36) = 8,71$; $p = 0,006$). Globalement, les temps de réponses pour les essais congruents sont inférieurs à ceux pour les essais non congruents ($F(1,36) = 28,66$; $p < 0,001$).

		TEM	SZ
Conditions de binding			
B-		0,87 (0,02)	0,75 (0,03)
B+	<i>moyenne</i>	0,89 (0,01)	0,79 (0,02)
	congruents	0,92 (0,02)	0,81 (0,04)
	non congruents	0,84 (0,02)	0,69 (0,04)
Conditions de base			
L		0,98 (0,001)	0,94 (0,01)
P		0,88 (0,02)	0,72 (0,03)

Tableau 3 : moyennes (erreur-types) des proportions de réponses correctes pour le groupe témoin (TEM) et le groupe de patients schizophrènes (SZ). La partie supérieure montre les performances pour les conditions séparé (B-) et lié (B+). La partie inférieure montre les performances pour les conditions de base, pour lesquelles seules des lettres (L) ou des positions (P) sont à retenir.

L'ANOVA ne révèle cependant aucune interaction « groupe » X « congruence » ($F(1,36) = 0,03$; $p = 0,87$).

		TEM	SZ
Conditions de binding			
B-		1534,18 (69,65)	1891,85 (96,22)
	<i>moyenne</i>	1500,85 (69,65)	1838,27 (96,23)
B+	congruents	1472,61 (63,51)	1869,06 (87,69)
	non congruents	1717,85 (76,28)	2099,46 (145,44)
Conditions de base			
L		1046,25 (52,06)	1442,50 (71,16)
P		1296,03 (75,74)	1542,61 (86,35)

Tableau 4 : moyennes (erreur-types) des temps de réponses correctes pour le groupe témoin (TEM) et le groupe de patients schizophrènes (SZ). La partie supérieure montre les performances pour les conditions séparé (B-) et lié (B+). La partie inférieure montre les performances pour les conditions de base, pour lesquelles seules des lettres (L) ou des positions (P) sont à retenir.

2.3. Conditions de base

Les proportions et les temps de réponses correctes sont présentés dans les tableaux 3 et 4. Les analyses portent sur la globalité des réponses correctes, en moyennant les détections correctes et les rejets corrects.

Tous les participants, et plus spécifiquement les patients, ont reporté une plus grande difficulté pour retenir les positions spatiales que les lettres. L'ANOVA portant sur la proportion de réponses correctes confirme ces impressions en montrant un effet significatif du facteur « groupe » ($F(1,36) = 23,42$; $p < 0,001$), du facteur « conditions de base » ($F(1,36) = 74,48$; $p < 0,001$), ainsi qu'une interaction « groupe » X « conditions de base » ($F(1,36) = 11,43$; $p = 0,002$). Les comparaisons *post hoc* indiquent que les deux groupes ont des

proportions de réponses correctes plus importantes pour la condition L que pour la condition P ($p = 0,002$ dans les deux cas). Si les groupes ne diffèrent pas pour la condition L ($p = 0,55$), le groupe SZ présente des proportions inférieures à celle du groupe TEM pour la condition P ($p < 0,001$). Concernant l'analyse des scores de l'indice c , l'utilisation d'un test t de Student pour une comparaison à un standard (en l'occurrence le 0), indique que le groupe TEM ($t_{18} = 2,15$; $p = 0,005$) et le groupe SZ ($t_{18} = 3,58$; $p = 0,002$) présentent un biais significatif pour la réponse « non » dans la condition P. Un test t pour groupes indépendants montre que le biais tend à être plus important pour le groupe SZ que pour le groupe TEM ($t_{36} = -1,79$; $p = 0,08$). Il est à noter qu'aucun biais de réponse n'apparaît pour la condition L, confirmant les résultats obtenus précédemment.

L'ANOVA portant sur les temps de réponses correctes indique un effet significatif du facteur « groupe » ($F(1,36) = 12,28$; $p < 0,001$), du facteur « conditions de binding » ($F(1,36) = 14,76$; $p < 0,001$), mais aucune interaction entre ces facteurs ($F(1,36) = 2,69$; $p = 0,11$). Ces résultats montrent que le groupe SZ met systématiquement plus de temps pour répondre que le groupe TEM, avec des temps globalement plus courts lorsque les participants doivent évaluer des lettres plutôt que des positions spatiales.

2.4. Analyses secondaires

Nous avons également voulu déterminer si les moindres performances des patients schizophrènes dans la tâche de binding sont liées aux difficultés à considérer les informations spatiales. Ainsi, le groupe de patients a été divisé en deux selon la proportion médiane de réponses correctes obtenues dans la condition P. Nous obtenons ainsi le sous-groupe « hautes performances » ($n = 9$; SZ+) et le groupe « basses performances » ($n = 10$; SZ-). Ils ne diffèrent pas en âge, en niveau d'étude, en traitement (posologie, durée du traitement), en QI, en durée de la maladie, ni en score à aucune des échelles de la PANSS ($t < 1$ dans tous les cas). Ces deux groupes sont également comparés au groupe de sujets sains. Les proportions de réponses correctes pour les deux sous-groupes de patients sont présentées dans le tableau 5. L'analyse des proportions de réponses correctes pour les conditions de base montre un effet significatif des facteurs « groupe » ($F(2,35) = 41,58$; $p < 0,001$), « conditions de base » ($F(1,35) = 132,48$; $p < 0,001$), ainsi qu'une interaction ($F(2,35) = 20,67$; $p < 0,001$). Le test HSD révèle que si les performances s'avèrent similaires pour les trois groupes pour la condition L ($p > 0,31$ dans tous les cas), les proportions du groupe SZ- sont significativement

inférieures à celles des groupes SZ+ et TEM ($p < 0,001$ dans les deux cas), qui se révèlent équivalentes ($p = 0,54$). Ce dernier résultat met en évidence une dissociation entre les deux sous-groupes de patients, en indiquant que le groupe SZ+ possède des performances spatiales similaires aux sujets sains, alors que le groupe SZ- présente un déficit prononcé. Nous avons choisi de porter les analyses uniquement sur les proportions de réponses correctes : globales (détections correctes et rejets corrects) pour le facteur « conditions de binding » et détections correctes pour le facteur « congruence ».

L'ANOVA « groupe » X « conditions de binding » indique un effet significatif du facteur « groupe » ($F(2,35) = 23,89$; $p < 0,001$), avec des performances inférieures pour le groupe SZ- par rapport aux deux autres groupes ($p < 0,001$ dans les deux cas), qui en retour ne

	SZ+	SZ-
Conditions de binding		
B-	0,83 (0,03)	0,68 (0,03)
B+ <i>moyenne</i>	0,86 (0,02)	0,72 (0,02)
congruents	0,89 (0,04)	0,72 (0,04)
non congruents	0,76 (0,05)	0,62 (0,04)
Conditions de base		
L	0,95 (0,01)	0,92 (0,01)
P	0,84 (0,03)	0,62 (0,03)

Tableau 5 : moyennes (erreur-types) des proportions de réponses correctes pour le groupe patients « hautes performances (SZ+) et le groupe de patients « basses performances » (SZ-). La partie supérieure montre les performances pour les conditions séparé (B-) et lié (B+). La partie inférieure montre les performances pour les conditions de base, pour lesquelles seules des lettres (L) ou des positions (P) sont à retenir.

diffèrent pas ($p = 0,36$). L'analyse montre également un effet significatif du facteur « conditions de binding » ($F(1,35) = 4,85$; $p = 0,03$), mais aucune interaction avec le facteur « groupe » ($F(2,35) = 0,44$; $p = 0,65$). Concernant la congruence, l'ANOVA indique un effet

significatif du facteur « groupe » ($F(2,35) = 10,38$; $p < 0,001$). Le test HSD révèle que si les groupes TEM et SZ+ ne diffèrent pas ($p = 0,57$), ils présentent des proportions de DC significativement supérieures à celle du groupe SZ- ($p < 0,02$ dans les deux cas). La significativité du facteur « congruence » ($F(1,35) = 30,30$; $p < 0,001$), ainsi que l'absence d'interaction « groupe » X « congruence » ($F(2,35) = 1,07$; $p = 0,35$) indiquent que l'ensemble de trois groupes présentent de meilleures performances pour les essais congruents que non congruents, malgré des performances largement inférieures pour le groupe SZ- comparées à celles des deux autres groupes.

2.5. Tâches d'empan

Les résultats obtenus aux différents tests d'empan sont présentés dans le tableau 6. Les tests de Student indiquent que le groupe SZ présente un score inférieur au groupe TEM pour la tâche d'empan spatial de Corsi ($t_{36} = 2,87$; $p = 0,007$) et la tâche d'empan visuel ($t_{36} = 4,01$; $p < 0,001$). Concernant la tâche d'empan de chiffres, l'ANOVA indique un effet significatif du facteur « ordre de rappel » ($F(1,36) = 74,32$; $p < 0,001$), avec un score supérieur pour le rappel à l'endroit par rapport au rappel à l'envers. Toutefois, l'analyse ne montre aucun effet du facteur « groupe » ($F(1,36) = 2,46$; $p = 0,13$), ni d'interaction ($F(1,36) = 0,44$; $p = 0,51$) indiquant que les deux groupes SZ ont des scores similaires.

	spatial	visuel	chiffres	
			endroit	envers
TEM (n=19)	5,21 (0,22)	7,68 (0,37)	5,79 (0,25)	4,53 (0,25)
SZ (n=19)	4,39 (0,16)	5,56 (0,38)	5,39 (0,22)	4,00 (0,22)

Tableau 6 : moyennes (erreur-types) des scores aux différentes tâches d'empan pour le groupe témoin (TEM) et le groupe de patients schizophrènes (SZ).

2.6. Analyses additionnelles

Une série d'analyses vise à examiner d'éventuelles corrélations entre les scores obtenus à la tâche d'empan spatial et les proportions de réponses correctes dans les conditions P, B- et B+. Les analyses indiquent une corrélation significative pour le groupe TEM avec la condition P ($r = 0,79$; $p < 0,001$), avec la condition B- ($r = 0,66$; $p = 0,001$) et avec la condition B+ ($r = 0,60$; $p = 0,003$). Aucune significativité n'est établie pour le groupe SZ avec la condition P ($r = 0,18$; $p = 0,23$), la condition B- ($r = -0,18$; $p = 0,23$) ou la condition B+ ($r = 0,11$; $p = 0,33$). Cependant, les corrélations ne diffèrent entre les groupes que pour la condition P ($F(1, 34) = 4,30$; $p = 0,02$), mais pas pour les conditions B- ($F(1, 34) = 2,50$; $p = 0,10$) et B+ ($F(1, 34) = 2,21$; $p = 0,13$).

Les effets éventuels du traitement par neuroleptiques sur les capacités cognitives et intellectuelles des patients sont également vérifiés. Aucune des analyses effectuées ne révèle d'effet significatif du facteur « traitement » (neuroleptiques typiques, atypiques et aucun traitement) sur les performances obtenues lors de la tâche de mémoire, des tâches d'empan, ou sur le QI. De plus, aucune corrélation avec la posologie (en dose équivalente de chlorpromazine), ni avec la durée du traitement n'a pu être établie. Ces résultats indiquent que les performances des patients ne sont pas influencées par leur traitement médicamenteux.

Enfin, la symptomatologie des patients est considérée en examinant les relations entre les échelles de la PANSS (positive, négative et psychopathologie générale) et les performances constatées pour la tâche de mémoire, d'empan et pour le QI. Ces analyses révèlent surtout une corrélation significative entre les valeurs de l'échelle négative et les temps de réponse observés dans la condition L ($r = 0,43$; $p = 0,03$), la condition P ($r = 0,42$; $p = 0,04$), la condition B- ($r = 0,41$; $p = 0,04$) et la condition B+ ($r = 0,38$; $p = 0,05$). Ce résultat dénoterait un ralentissement psychomoteur classiquement constaté dans la symptomatologie négative (Heinz et coll., 1998). Enfin, aucune corrélation entre la durée de la maladie et les performances des patients n'est établie.

3. Discussion

Cette première étude conduit à trois résultats principaux. Premièrement, les performances des participants sont inférieures quand les items sont séparés plutôt que liés. Pour ces derniers, l'utilisation d'essais congruents conduit à de meilleures performances que

des essais non congruents. Ensemble, ces résultats reproduisent ceux de Prabhakaran et coll. (2000). Deuxièmement, aucune analyse n'a montré d'interaction entre le facteur « groupe » et les facteurs « conditions de binding » et « congruence ». De tels résultats indiquent que les patients ne présentent pas de déficit spécifique du processus de binding. Troisièmement, les patients présentent un déficit marqué pour les items spatiaux, mais pas pour les items verbaux.

Les participants sont plus précis et tendent à être plus rapides lors de la présentation conjointe (B+) comparée à la présentation séparée des informations (B-). Un tel bénéfice a déjà été constaté dans la littérature (Prabhakaran et coll., 2000 ; Campo et coll., 2005) et serait dû à l'intégration/ conjonction des informations de nature différentes (Olson et Jiang, 2002 ; Xu, 2002). Un tel bénéfice ne résulte pas seulement de la proximité spatiale des informations, mais de la présence d'un lien entre les différentes informations d'un même objet (Xu, 2005). Cette connectivité est mise en évidence par le fait que les performances des participants sont meilleures pour les essais congruents que pour les essais non congruents. Les sujets maintiennent les informations verbales et spatiales de façon intégrée de telle sorte qu'ils peuvent rapidement et facilement comparer, lors du test, les informations congruentes à celles identiques maintenues en mémoire de travail (MT). Ils sont cependant plus lents à répondre lorsqu'ils doivent réorganiser les informations en MT afin de les comparer à celles présentées lors des essais non congruents. L'ensemble de ces résultats valide l'hypothèse selon laquelle les informations verbales et spatiales sont maintenues de façon intégrée en MT dans la condition B+, comme l'avaient déjà affirmé Prabhakaran et coll. (2000).

Aucune des analyses précédemment citées n'a pu montrer une interaction avec le facteur « groupe », mais elles ont mis en évidence des performances globalement moindres pour les patients comparés aux sujets sains. Ce résultat pourrait traduire un déficit généralisé de MT chez les patients schizophrènes. Ils se montreraient alors incapables de retenir et d'évaluer plusieurs types d'informations de natures différentes (Leiderman et Strejilevich, 2004 ; Burglen et coll., 2004). Cependant, le groupe de patients ne présentant pas de déficit spatial (SZ+) ne diffère pas du groupe de sujets sains dans les conditions B+ et B-. En ce sens, les moindres performances des patients dans ces deux conditions seraient probablement dues à des difficultés à traiter l'information spatiale. Cette hypothèse se reflète dans les conditions de base (lettres seules et positions seules). Les analyses montrent que les patients présentent un déficit très marqué pour le traitement des informations spatiales. Ce déficit spatial est très

largement documenté dans la littérature (Park et Holzman, 1992, 1993 ; Fleming et coll., 1997 ; Spindler et coll., 1997 ; Park et coll., 1999 ; Tek et coll., 2002). En plus d'un éventuel déficit de rétention des informations spatiales, un biais de décision est également présent chez les patients schizophrènes. En effet, le biais de réponse (pour le non) tend à être plus important chez les patients que les sujets sains. Cette attitude « conservatrice » résulterait d'une plus grande difficulté de discrimination des positions spatiales à retenir. Finke et coll. (2005) ont mis en évidence chez des sujets sains une difficulté accrue pour discriminer précisément des positions similaires. Or, dans notre protocole, les positions « distractrices » du test sont adjacentes aux positions « cibles » à retenir. Il est probable que cette procédure rende difficile toute discrimination spatiale, se traduisant alors par une augmentation du taux d'omissions chez les participants en général, et chez les patients en particulier. De plus, la très grande majorité des patients a rapporté avoir plus de difficultés dans le traitement des informations spatiales, aussi bien dans la discrimination des positions que dans leur maintien. Leurs faibles performances proviendraient d'un problème de stratégies d'exploration de la scène visuelle et/ou de stratégies de maintien. Même si les données rapportées par les sujets sont à considérer avec prudence, elles sont toutefois informatives. Contrairement aux informations spatiales, les patients ne présentent aucune difficulté pour retenir et évaluer des informations verbales simples comme des consonnes. Ce résultat est corroboré par les scores similaires entre les deux groupes à la tâche d'empan de chiffres observés dans cette étude, mais également dans d'autres (Park et Holzman, 1992 ; Clare et coll., 1993 ; Salamé et coll., 1998 ; Cohen et coll., 1999a ; Rushe et coll., 1999). De plus, Elvevag et coll. (2002) ont montré que les patients schizophrènes n'ont pas de déficit dans le rappel de liste de mots phonologiquement similaires, suggérant des capacités intactes à traiter les informations phonologiques.

Toute étude sur la schizophrénie renvoie inévitablement à la question du traitement, qui reste inextricable des données sociodémographiques (avec un biais de prescription car les sujets les plus âgés reçoivent souvent des neuroleptiques typiques). Si sur le plan clinique et éthique il est difficile de mener des études avec des patients sans traitement, toute recherche se doit d'intégrer cet aspect. Ainsi, nos analyses ont systématiquement pris en considération le traitement médicamenteux (nature des neuroleptiques, posologie, durée du traitement...) sans toutefois mettre en évidence un quelconque effet du traitement sur les performances des patients à la tâche de MT. Un certain nombre d'études ont montré diverses altérations en MT chez des patients sans traitement par neuroleptiques (Carter et coll., 1996 ; Lencz et coll.,

2003 ; Daban et coll., 2005 ; Koenigsberg et coll., 2005 ; Longevialle-Henin et coll., 2005). De plus, les récentes méta-analyses d'Aleman et coll. (1999), et de Mishara et Goldberg (2004) renforcent également l'idée selon laquelle il n'y aurait pas d'effets délétères liés à la prise de neuroleptiques. Au contraire, un léger bénéfice a souvent été constaté, aussi bien pour les neuroleptiques typiques que pour les atypiques (Keefe et coll., 1999 ; Meltzer et McGurk, 1999 ; Mishara et Goldberg, 2004).

Pour résumer, cette étude indique que les patients schizophrènes ne présentent pas de trouble spécifique du processus de binding, malgré un déficit spatial avéré. Ce résultat diffère des conclusions de Burglen et coll. (2004) qui plaident pour une atteinte du processus de binding chez les patients schizophrènes. Cette divergence ne semble pas liée aux caractéristiques sociodémographiques d'âge et de niveaux d'études (âge = $37,68 \pm 0,30$; niveau d'étude = $12,52 \pm 0,30$; $t_{42} < 1$ dans les deux cas)⁵, ni à la posologie du traitement (eq/CPZ = $146,09 \pm 0,33$; $t_{38} < 1$)⁵. Toutefois, les patients de l'étude de Burglen présentent un score à la WAIS-R plus élevé ($96,70 \pm 0,33$; $t_{40} = 3,00$; $p < 0,005$)⁵, mais aucune des deux études n'a mis en évidence un effet quelconque de ces facteurs sur les performances des patients. Plus probable, il se pourrait que les conditions paramétriques des protocoles puissent expliquer les divergences. Cela ne peut être dû à la nature des stimuli utilisés, comme le suggèrent Mitchell et coll. (2000). A l'instar de l'étude de Burglen et coll. (2004), nous avons utilisé des objets nommables (dessins d'objets familiers et consonnes) et des positions spatiales prédéfinies. Cette différence ne peut pas non plus provenir des délais de présentation et de rétention des stimuli, qui sont très similaires entre les deux études. Il existe tout de même deux paramètres permettant de différencier les deux études menées dans notre laboratoire. Premièrement, la présentation des stimuli à retenir est simultanée dans notre étude, mais séquentielle dans celle de Burglen et coll. (2004). A notre connaissance, aucune étude n'a examiné les éventuels effets de ce facteur. La deuxième différence majeure concerne le type d'information testé. Dans notre procédure, les sujets doivent estimer l'ancienneté/ nouveauté des items, alors que celle employée par Burglen et coll. repose sur l'évaluation de l'ancienneté/ nouveauté des combinaisons d'items. Cependant, la reconnaissance des combinaisons nécessite plus de ressources que la reconnaissance des items (Treisman et Gelade, 1980 ; Wheeler et Treisman, 2002). Il se peut alors que ce mode

⁵ Ces données sont issues de l'étude de Burglen et coll. (2004). Elles sont exprimées en moyenne \pm erreur-type.

d'évaluation s'avère plus difficile que le nôtre, les résultats de Burglen et collègues reflétant ainsi une augmentation du niveau de difficulté pour les patients, plutôt qu'un déficit de binding.

Nous avons donc isolé deux différences entre les protocoles qui nous paraissent importantes : le mode de présentation des stimuli à retenir (simultanée et séquentielle), et le type d'informations évaluées (item et lien). Une deuxième étude est menée, afin de préciser l'importance de ces deux facteurs sur l'évaluation des capacités des sujets, et plus particulièrement des patients schizophrènes, à lier les informations et les retenir sous cette forme.

Chapitre 2. Effets du mode de présentation des stimuli et de la nature de l'information testée

Dans cette étude, la façon dont les stimuli sont présentés et le type d'informations testées sont étudiés simultanément. Comme dans la première étude, quatre lettres et quatre positions spatiales sont présentées. Les lettres sont systématiquement placées dans les positions, et les participants reçoivent pour consigne de prêter attention à la familiarité des items, aussi bien qu'à leur appariement. Le test consiste en la présentation d'une lettre ancienne dans sa position initiale (cible) pour la moitié des essais. Pour l'autre moitié, un changement peut concerner soit la familiarité des items (i.e. une lettre, une position, voire les deux sont nouvelles), soit leur combinaison (i.e. une lettre ancienne est présentée dans une position initialement occupée par une autre). Il est attendu des deux groupes de meilleures performances pour la détection d'items nouveaux que pour la détection de recombinaisons, avec une différence plus prononcée chez les patients schizophrènes. L'interaction groupe X type de distracteurs devrait refléter une difficulté accrue pour les patients à superviser les combinaisons d'items. Les items sont présentés successivement par paires. Les recombinaisons peuvent ainsi concerner les items présentés simultanément (recombinaison intra-scène) ou non (recombinaison inter-scène). Au regard de l'étude précédente et de celle de Burglen et coll. (2004), nous escomptons des patients des performances inférieures pour les recombinaisons inter-scène que intra-scène. Quant aux sujets sains, aucune différence ne devrait apparaître, conduisant à une interaction groupe X type de recombinaisons.

1. Matériel & méthodes

1.1. Participants

Vingt patients et 20 sujets sains sont sélectionnés pour cette étude. Le groupe de patients comporte quatre femmes et 16 hommes. Les critères cliniques et diagnostiques restent inchangés par rapport à l'étude 1. Tous les patients suivent, à l'exception d'un seul, un traitement par neuroleptiques. Neuf d'entre eux reçoivent des neuroleptiques typiques

(cyamépromazine, haloperidol, levomepromazine, pimozide, zuclopenthixol) et 10 des neuroleptiques atypiques (amisulpride, aripiprazole, olanzapine, risperdone). Le groupe de sujets sains est apparié au groupe de patients en âge, en niveau d'éducation et en genre (quatre femmes et 16 hommes). Les deux groupes sont statistiquement comparables en âge moyen et en niveau d'éducation moyen ($t_{38} < 1$ dans les deux cas). De plus, ils ne diffèrent pas selon le QI (patients : $89,30 \pm 2,94$; témoins : $97,05 \pm 2,77$; $t_{38} = 1,87$; $p = 0,07$).

Le tableau 2 (p. 61) présente les données sociodémographiques et cliniques pour chaque groupe.

Les facteurs d'exclusion pour les patients et les sujets témoins sont identiques à ceux décrits dans l'étude 1.

Tous les participants ont préalablement signé un consentement éclairé (voir annexe 1) et ont reçu une indemnité financière pour leur participation. Cette étude a reçu l'approbation du CCPPRB.

1.2. Appareils et stimuli

Le dispositif informatique utilisé pour la présentation des stimuli est identique à celui décrit précédemment. Des stimuli de couleur noire sont présentés sur fond gris clair. Ils consistent en des lettres et/ ou des positions spatiales. Les lettres sont systématiquement des consonnes (W exclu). Les positions sont définies par des cases blanches (3,26 x 3,81 cm) et sont sélectionnées parmi 12 matérialisées sur un carré centré de trois cases de côté (les angles ne sont pas occupés). La sélection des positions est pseudo-aléatoire, deux positions n'étant jamais contiguës. La taille, la police et la casse des stimuli restent inchangées par rapport à l'étude précédente. Il a été établi précédemment que les participants présentent un biais de réponse pour les positions spatiales. Nous avons ainsi ajouté cette grille, afin d'améliorer la discrimination. La matérialisation des positions spatiales rapproche également notre étude de celle de Burglen et coll. (2004).

1.3. Protocoles expérimentaux

Tâche de binding

Une illustration de la tâche est présentée à la figure 7. Chaque essai débute par la présentation de la grille (1000 ms), suivie de l'affichage successif de deux paires de stimuli

(2000 ms par paire), séparées par un intervalle de 200 ms. La présentation de la deuxième paire est suivie d'un intervalle de 4500 ms durant lequel seule la grille reste affichée. 500 ms avant le début du test le fond devient vert afin d'annoncer sa survenue. Lors du test de reconnaissance, les sujets ont 3000 ms pour fournir une réponse de type oui/ non. Les réponses sont collectées de la même manière que pour la première étude. Les participants ont pour consigne de répondre le plus rapidement possible, sans sacrifier à la précision. Deux-mille ms après l'enregistrement de la réponse, un nouvel essai commence.

Dans la condition « binding », deux paires de lettres sont présentées. Chacune est incluse dans une position respective. Pour moitié, les essais sont des cibles pour lesquelles le test consiste en la présentation d'une lettre ancienne dans sa position initiale. Pour l'autre moitié des essais, le test comporte des distracteurs de deux types : soit le test comprend un élément nouveau (la lettre et/ ou la position), soit le test consiste en une recombinaison d'une lettre et d'une position anciennes. En d'autres termes, une lettre est présentée dans une position initialement occupée par une autre. La recombinaison est dite « intra-scène » si elle concerne les stimuli d'une même paire, ou « inter-scène » si elle concerne les stimuli de deux paires différentes. Une illustration est donnée à la figure 7.

Deux autres conditions sont ajoutées afin de vérifier les capacités des sujets à mémoriser isolément les informations verbales ou visuelles. Dans la condition « lettres » (L), les sujets doivent décider si la lettre présentée lors du test figure parmi les quatre à mémoriser (50% des essais) ou non. Dans la condition « positions » (P), les positions à mémoriser consistent en quatre cases marquées par un astérisque. Lors du test, une seule position est marquée par un point. Les participants doivent déterminer s'il s'agit d'une cible (50 % des essais) ou d'un distracteur (50 % des essais). Une illustration est donnée à la figure 8.

Dans toutes les conditions, l'ordre de présentation des essais positifs et négatifs est pseudo-aléatoire, de sorte qu'au maximum deux essais positifs ou négatifs sont consécutifs.

Tâches d'empan

Ces tâches sont similaires à celles décrites dans l'étude 1.

1.4. Procédure

La tâche de mémoire de travail est réalisée en une séance de 90 minutes. Elle débute par une description des instructions relatives à chaque condition. Trois essais illustratifs sont proposés pour chacune des conditions afin de s'assurer de la bonne compréhension des consignes. Puis, un entraînement de 10 essais successifs par condition est proposé au participant.

L'ordre de présentation des conditions est pseudo-aléatoire, débutant systématiquement par une des conditions de base (L ou P). Lors de la phase expérimentale, les instructions sont rappelées au sujet avant chaque condition. La condition de binding comprend 150 essais répartis en trois blocs de 50 essais. Les conditions L et P comprennent 30 essais successifs. L'ordre de passation des conditions est pseudo-randomisé selon les mêmes règles que l'entraînement. A l'issue de l'étude, les participants sont invités à décrire la stratégie adoptée dans chaque condition. Ils peuvent ensuite, émettre des commentaires et poser des questions concernant l'ensemble de l'étude.

La tâche de mémoire achevée, les participants sont soumis à la passation des tâches additionnelles. L'ordre de passation des tests est aléatoire.

1.5. Analyse statistique

Le logiciel Statistica 6.0 (Statsoft®) est utilisé pour traiter les proportions moyennes de réponses correctes et les temps moyens de réponses correctes (cf. tableaux 7 et 8).

Les données concernant les rejets corrects (RjC) ont fait l'objet d'analyses de variance (ANOVA) à mesures répétées, comprenant systématiquement le facteur « groupe » (témoin, TEM et patient, SZ) comme facteur inter-groupe, et les facteurs « type de distracteurs » (nouveau et recombinaison) et « type de recombinaisons » (intra-scène et inter-scène) comme facteurs intra-groupe. Aucun effet de récence (i.e. le test porte sur un élément de la scène 1), ni de primauté (i.e. le test porte sur un élément de la scène 2) n'ayant été noté, les données sont moyennées.

Les détections correctes (proportion et temps de réponse), ainsi que les données des tests d'empan sont analysées à l'aide de tests de Student pour groupes indépendants.

Les comparaisons *post hoc* sont effectuées à l'aide d'un test HSD (*Honestly Significantly Different*) de Tukey.

Dans toutes les analyses, le seuil de significativité statistique retenu est fixé à $\alpha = 0,05$.

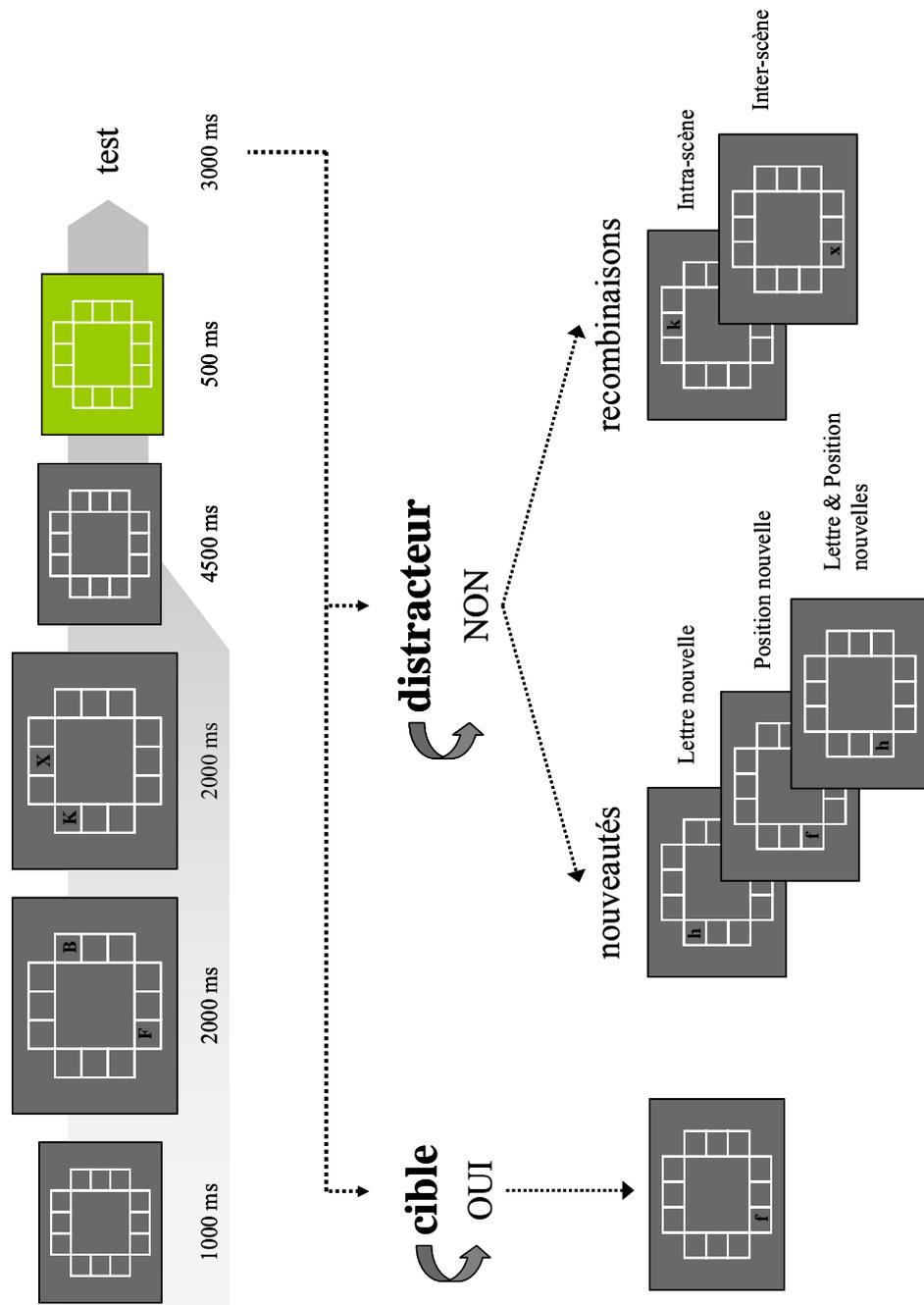


Figure 7 : représentation schématique de la structure d'un essai dans la condition binding. Chaque essai débute par la présentation d'une grille de 12 cases (1000 ms), suivie de la présentation successive de deux paires de lettres (2000 ms). Chaque lettre est incluse dans l'une des cases. Les sujets doivent mémoriser les lettres, ainsi que la position respective de chacune. Durant les 4500 ms suivants, seule la grille reste affichée. Le fond de l'écran devient vert 500 ms avant le début du test. Les participants disposent de 3000 ms pour émettre une réponse. Les sujets répondent « oui » si la lettre est présentée dans la même position (cible), et « non » au moindre changement (distracteur). Les distracteurs peuvent consister soit en une nouveauté (lettre, position ou les deux sont nouveaux), soit en une recombinaison d'items anciens (intra- ou inter-scène).

« Lettres » (L)

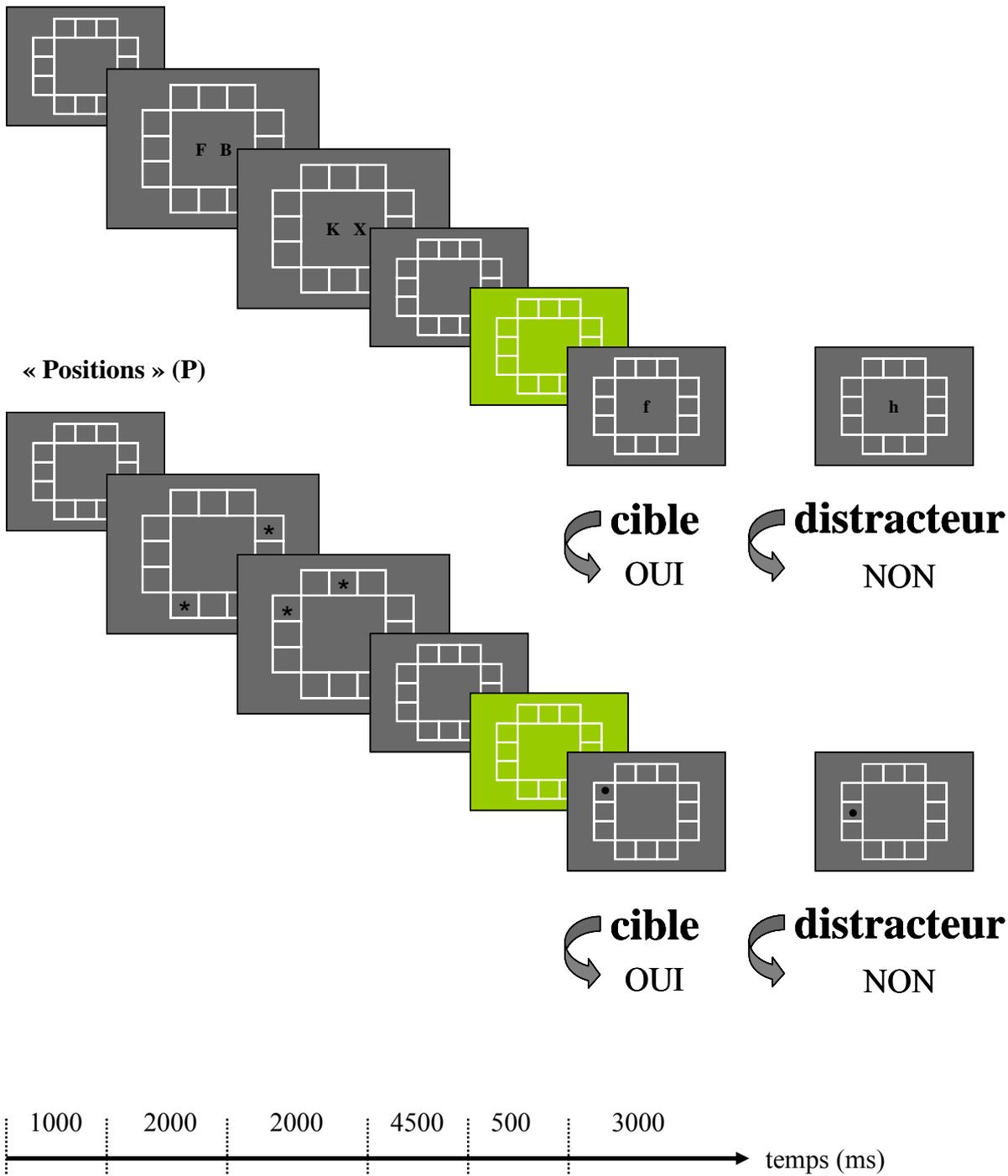


Figure 8 : représentation schématique de la structure d'un essai dans les conditions de base. Chaque essai débute par la présentation d'une grille de 12 cases (1000 ms), suivie de la présentation successive de deux paires de stimuli (2000 ms). Durant les 4500 ms suivants, seule la grille reste affichée. Le fond de l'écran devient vert 500 ms avant le début du test. Les participants disposent de 3000 ms pour émettre une réponse. Les sujets répondent « oui » si l'item présenté est une cible, et « non » s'il s'agit d'un distracteur.

2. Résultats

2.1. Condition binding

L'analyse statistique des détections correctes (DC) indique que le groupe SZ présente une proportion de DC significativement inférieure à celle du groupe TEM ($t_{38} = 3,16$; $p = 0,003$), ainsi que les temps de réponses significativement plus élevés ($t_{38} = -3,74$; $p < 0,001$).

Concernant les rejets corrects (RjC), une première analyse globale inclut le facteur « type de distracteurs » (nouveau et recombinaison) comme facteur intra-groupe. Une deuxième analyse porte uniquement sur le type de recombinaisons d'items anciens (intra ou inter-scène).

Les deux groupes présentent des proportions similaires de RjC, mais toutefois plus importantes pour les distracteurs nouveaux que pour les recombinaisons d'items anciens. L'ANOVA indique un effet du facteur « type de distracteurs » ($F(1,38) = 38,95$; $p < 0,001$), mais pas d'effet du facteur « groupe » ($F(1,38) = 0,51$; $p = 0,48$), ni d'interaction « groupe » x « type de distracteurs » ($F(1,38) = 0,002$; $p = 0,96$). Concernant les temps de réponses (pour les RjC, l'analyse montre que le groupe SZ met significativement plus de temps pour répondre que le groupe TEM ($F(1,38) = 11,30$; $p = 0,002$). Les deux groupes présentent des temps de RjC inférieurs pour les nouveautés que pour les recombinaisons ($F(1,38) = 196,10$; $p < 0,001$). Enfin, les facteurs « groupe » et « type de distracteurs » tendent à interagir ($F(1,38) = 3,40$; $p = 0,08$).

Finalement, en ne considérant que les RjC pour les recombinaisons, l'ANOVA indique que les proportions des recombinaisons inter-scène sont supérieures à celles des recombinaisons intra-scène ($F(1,38) = 4,09$; $p = 0,05$). L'analyse ne montre toutefois aucun effet du facteur « groupe » ($F(1,38) = 0,25$; $p = 0,62$), ni d'interaction « groupe » x « type de recombinaisons » ($F(1,38) = 0,24$; $p = 0,63$). L'analyse des temps de réponses indique un effet du facteur « groupe » ($F(1,38) = 10,71$; $p = 0,002$), du facteur « type de recombinaisons » ($F(1,38) = 5,25$; $p = 0,03$), avec des temps de RjC plus importants pour une recombinaison intra que inter-scène, mais aucune interaction entre ces deux facteurs ($F(1,38) = 0,35$; $p = 0,56$).

2.2. Conditions de base

L'ANOVA montre que les proportions de réponses correctes des sujets sains sont significativement supérieures à celles des patients ($F(1,38) = 20,30$; $p < 0,001$). Elle indique également que les proportions pour les lettres sont supérieures à celles pour les positions spatiales ($F(1,38) = 9,14$; $p = 0,004$), et de façon identique dans les deux groupes ($F(1,38) = 2,97$; $p = 0,12$). Considérant les temps de réponses correctes, l'analyse de variance montre un effet significatif du facteur « groupe » ($F(1,38) = 14,59$; $p < 0,001$), mais aucun effet du facteur « conditions de base » ($F(1,38) = 0,10$; $p = 0,76$), ni d'interaction « groupe » x « conditions de base » ($F(1,38) = 0,08$; $p = 0,77$).

Un critère de décision c est calculé pour chaque groupe pour la condition P⁶.

	TEM	SZ
Condition de binding		
<i>DC</i>	0,85 (0,02)	0,70 (0,04)
<i>RjC</i>		
nouveautés	0,95 (0,01)	0,94 (0,01)
recombinaisons	intra-scène 0,86 (0,02)	0,86 (0,03)
	inter-scène 0,90 (0,02)	0,88 (0,02)
Conditions de base		
L	0,98 (0,01)	0,94 (0,01)
P	0,97 (0,01)	0,88 (0,02)

Tableau 7 : moyennes (erreur-types) des proportions de détections correctes (DC) et de rejets corrects (RjC) pour le groupe témoin (TEM) et de patients schizophrènes (SZ). La partie supérieure montre les performances pour la condition de binding. Les distracteurs consistent en des nouveautés ou des recombinaisons. Les recombinaisons concernent des items concomitants (intra-scène) ou non (inter-scène). La partie inférieure montre les performances pour les conditions de base, pour lesquelles seules des lettres (L) ou des positions (P) sont à retenir.

⁶ Les analyses sont restreintes à la condition P car l'étude précédente n'a pas montré de biais de réponses pour les lettres isolées.

L'utilisation d'un test t de Student pour une comparaison à un standard (en l'occurrence le 0), indique que le groupe TEM ($t_{19} = 0,03$; $p = 0,98$) ne présente pas de biais pour la réponse « non », contrairement au groupe SZ ($t_{19} = 5,04$; $p < 0,001$). Un test t pour groupes indépendants montre que le biais est significativement plus important pour le groupe SZ que pour le groupe TEM ($t_{38} = -4,39$; $p < 0,001$).

	TEM	SZ
Condition de binding		
<i>DC</i>	1232,77 (67,38)	1638,69 (88,46)
<i>RjC</i>		
nouveautés	1089,70 (68,98)	1398,51 (74,44)
recombinaisons	Intra-scène 1536,54 (85,74)	2000,87 (104,75)
	Inter-scène 1468,41 (84,96)	1883,88 (117,70)
Conditions de base		
L	950,26 (71,66)	1335,78 (92,05)
P	982,00 (55,06)	1337,07 (87,74)

Tableau 8 : moyennes (erreur-types) des temps de réponses des détections correctes (DC) et de rejets corrects (RjC) pour le groupe témoin (TEM) et de patients schizophrènes (SZ). La partie supérieure montre les performances pour la condition de binding. Les recombinaisons concernent des items concomitants (intra-scène) ou non (inter-scène). La partie inférieure montre les performances pour les conditions de base, pour lesquelles seules des lettres (L) ou des positions (P) sont à retenir.

2.3. Analyses secondaires

Nous avons également voulu vérifier si le faible taux de DC des patients dans la condition binding pouvait être lié au biais de réponse pour les items spatiaux. Ainsi, le groupe de patients a été divisé en deux sous-groupes selon le score médian de l'indice c pour les items spatiaux. Nous obtenons ainsi le groupe « sans biais » ($n = 10$; SZ+) et le groupe « avec biais » ($n = 10$; SZ-). Ils ne diffèrent pas en âge, en niveau d'étude, en traitement (posologie,

durée du traitement), en QI, en durée de la maladie, ni en score à aucune des échelles de la PANSS ($t < 1$ dans tous les cas). Ces deux groupes sont également comparés au groupe de sujets sains. Les proportions de réponses correctes sont présentées dans le tableau 9. L'analyse du score c pour les items spatiaux montre un effet significatif du facteur « groupe » ($F(2,37) = 46,93$; $p < 0,001$). Le test HSD révèle que le groupe SZ+ présente un score global similaire à celui du groupe TEM ($p = 0,38$), alors que le score global du groupe SZ- est significativement inférieur à celui des groupe TEM et SZ+ ($p < 0,001$ dans les deux cas). Concernant les proportions moyennes de réponses correctes dans la condition P, l'analyse statique montre un profil de résultats identique ($F(2,37) = 19,08$; $p < 0,001$). Le test HSD subséquent révèle que les groupes SZ+ et TEM présentent des proportions similaires ($p = 0,37$), mais supérieures aux proportions du groupe SZ- ($p < 0,001$ dans les deux cas). Enfin, l'analyse portant sur les proportions de DC pour la condition binding indique un effet du facteur « groupe » ($F(2,37) = 18,83$; $p < 0,001$). Si les groupes SZ+ et TEM ne diffèrent pas ($p = 0,87$), leurs proportions sont supérieures à celle du groupe SZ- ($p < 0,001$ dans les deux cas). Contrairement aux DC, l'analyse des RjC ne montre aucun effet du facteur « groupe » ($F(2,37) = 0,73$; $p = 0,46$).

	SZ+	SZ-
Condition de binding		
DC	0,83 (0,04)	0,58 (0,04)
RjC	0,92 (0,01)	0,90 (0,01)
Condition de base		
P	0,94 (0,02)	0,83 (0,02)

Tableau 9 : moyennes (erreur-types) des proportions de détections correctes (DC) et de rejets corrects (RjC) pour le groupe de patients « sans biais » (SZ+) et le groupe de patients « avec biais » (SZ-). La partie supérieure montre les performances pour la condition de binding. La partie inférieure montre les performances pour la condition de base, pour laquelle seules des positions (P) sont à retenir.

2.4. Tâches d'empan

Les résultats des différents tests d'empan sont présentés dans le tableau 10. Les tests de Student indiquent que le groupe SZ présente un score inférieur comparé au groupe TEM pour la tâche d'empan spatial de Corsi ($t_{38} = 2,85$; $p = 0,007$) et la tâche d'empan visuel ($t_{38} = 4,02$; $p < 0,001$). Concernant la tâche d'empan de chiffres, l'ANOVA indique un effet significatif du facteur « ordre de rappel » ($F(1,38) = 42,17$; $p < 0,001$), avec un score supérieur pour le rappel à l'endroit par rapport au rappel à l'envers. Toutefois, l'analyse ne montre aucun effet du facteur « groupe » ($F(1,38) = 2,38$; $p = 0,13$), ni d'interaction ($F(1,38) = 1,83$; $p = 0,18$) indiquant que les deux groupes SZ ont des scores similaires.

	spatial	visuel	chiffres	
			endroit	envers
TEM (n=20)	5,30 (0,17)	8,00 (0,36)	5,85 (0,30)	4,90 (0,25)
SZ (n=20)	4,59 (0,17)	6,00 (0,33)	5,47 (0,19)	4,12 (0,29)

Tableau 10 : moyennes (erreur-types) des scores aux différentes tâches d'empan pour le groupe témoin (TEM) et le groupe de patients schizophrènes (SZ).

2.5. Analyses additionnelles

Les effets éventuels du traitement par neuroleptiques sur les capacités cognitives et intellectuelles des patients sont vérifiés. Aucune des analyses effectuées ne révèle d'effet significatif du facteur « traitement » (neuroleptiques typiques, atypiques et aucun traitement) sur les performances obtenues lors de la tâche de mémoire, des tâches d'empan, ou sur le QI. De plus, aucune corrélation n'a pu être établie avec la durée du traitement. Cependant, les analyses révèlent une faible corrélation entre la posologie (en dose équivalente de chlorpromazine) et les temps de réponses correctes obtenus pour la condition L ($r = 0,41$; $p = 0,04$), pour la condition P ($r = 0,37$; $p = 0,05$) et pour la condition binding ($r = 0,41$; $p = 0,04$). Ces résultats indiquent que les performances des patients ne sont que peu influencées

par leur traitement médicamenteux, si ce n'est un ralentissement dans l'émission de réponse (Braff, 1993 ; Kern et coll., 1998).

Enfin, la symptomatologie des patients est considérée en examinant les relations entre les échelles de la PANSS (positive, négative et psychopathologie générale) et les performances constatées pour la tâche de mémoire, d'empan et pour le QI. Ces analyses révèlent surtout une corrélation significative entre les valeurs de l'échelle négative et les temps de réponse observés dans la condition P ($r = 0,39$; $p = 0,05$), et la condition binding ($r = 0,43$; $p = 0,03$). Ce résultat dénote un ralentissement psychomoteur classiquement constaté dans la symptomatologie négative (Heinz et coll., 1998). Enfin, aucune corrélation entre la durée de la maladie et les performances des patients n'est établie.

3. DISCUSSION

Cette étude vise à tester simultanément deux facteurs : le type d'informations testées (item et lien) et le mode de présentation des items à retenir (séquentiel et simultané).

La première différence concerne le type d'informations testées (items ou liens), régi par la nature des distracteurs (nouveau ou recombinaison). Le protocole comporte des distracteurs se composant soit d'items nouveaux (lettre, position spatiale, ou les deux), soit de recombinaisons d'items anciens (une lettre occupant la position préalable d'une autre lettre). Rejeter correctement les distracteurs ne nécessite pas seulement de retenir les items, mais également la façon dont ils sont liés. En pratique, les rejets corrects permettent d'évaluer les capacités des participants à évaluer les informations verbales et spatiales (nouveau), aussi bien que le lien entre les informations (recombinaison). Contrairement à notre hypothèse initiale, l'absence d'interaction entre les facteurs « groupe » et « type de distracteurs » révèle que les patients schizophrènes n'éprouvent aucune difficulté accrue comparés aux sujets sains à évaluer le lien unissant les informations verbales et spatiales. A l'instar de Wheeler et Treisman (2002), les sujets évaluent plus facilement et plus rapidement la familiarité des items que le lien entre les items. Ces résultats se distinguent toutefois de ceux obtenus par Burglen et coll. (2004). Dans leur étude, seuls les patients présentent de meilleures performances pour la rétention des items comparés aux liens les unissant, les sujets sains

obtenant des performances similaires. Cette absence de différence, ainsi qu'un taux de réponses correctes relativement élevé, traduirait la facilité avec laquelle les sujets sains exécutent la tâche. De ce fait, les résultats de Burglen et collègues pourraient n'être que le reflet d'un effet aspécifique lié à la difficulté.

Cette dissociation selon la nature des informations (items ou liens) infirme l'hypothèse de Luck et Vogel (1997) qui stipule que les objets sont stockés en mémoire sous une forme intégrée, plutôt que sous forme d'éléments individuels. Selon cette assertion, les sujets devraient présenter les mêmes performances pour la rétention des items et du lien les unissant. Or, il n'en est rien. Toutefois, cette dissociation met en évidence la différence qualitative de processus impliqués dans le traitement et le stockage des informations en fonction de leur nature. Selon le modèle de Wheeler et Treisman (2002), les items sont stockés dans des « caches » indépendants (ici en l'occurrence un « cache » pour les lettres et un autre pour les positions) et dont les capacités sont limitées (se situant généralement à trois ou quatre items) et variables selon la nature de l'information. Le maintien du lien entre items ne demande que peu, voire pas du tout, de capacités mnésiques. Il nécessiterait plutôt des ressources attentionnelles, et se montre sensible à toute interférence. Cette sensibilité permettrait d'expliquer les moindres performances lors de l'évaluation du lien, comparée à celle des items. La dissociation entre le traitement des items et du lien les unissant peut également reposer sur l'implication de différents processus. Tsal (1989), Navon et Ehrlich (1995) et Ashby et coll. (1996) considèrent que cette comparaison ne reflète pas l'occurrence d'erreurs de binding, mais résulte plutôt d'une confusion entre la cible et les non-cibles (Donk, 1999). En ce sens, on ne peut exclure l'hypothèse selon laquelle les patients schizophrènes seraient plus sensibles aux interférences que les sujets sains. Enfin, Saiki et Miyatsuji (2006) suggèrent que cette différence pourrait résulter du fait que le changement de combinaison des items anciens est moins saillant que l'introduction de nouveaux items.

Le deuxième paramètre que nous avons cherché à étudier concerne le mode de présentation des items, en opposant une présentation simultanée et séquentielle. A la vue de la simple comparaison entre notre étude initiale et celle de Burglen et coll. (2004), nous escomptions de meilleures performances pour les items présentés simultanément que successivement. A l'inverse de notre hypothèse, les analyses indiquent que les sujets obtiennent de meilleures performances lorsque la recombinaison porte sur les stimuli qui ne sont pas présentés conjointement. Selon Luck et Ford (1998), cette diminution est supposée

résulter d'une ambiguïté plus importante portant sur la conjonction d'items présentés simultanément. L'attention sélective est alors nécessaire pour lever cette ambiguïté. Au-delà de ce mécanisme, nos résultats indiquent tout de même l'établissement et le maintien d'un lien entre les objets appartenant à un même ensemble, c'est-à-dire présentés simultanément. Il faut également noter que ce binding inter-objets ne semble pas perturbé chez les patients, dans la mesure où ils ne montrent aucune difficulté particulière par rapport aux sujets sains appariés, révélée par une absence d'interaction entre les facteurs « groupe » et « mode de présentation ».

Jusqu'à présent, nos analyses n'ont porté que sur les rejets corrects. Aucune n'a montré d'interaction entre le facteur « groupe » et les facteurs inter-groupes (type de distracteurs, type de recombinaisons), ce qui pourrait suggérer que les patients schizophrènes ne présentent aucune difficulté particulière pour évaluer des informations liées. Cependant, les proportions de détections correctes des patients s'avèrent significativement inférieures à celles des sujets sains pour la condition binding, pouvant s'interpréter comme l'expression d'une difficulté des patients à identifier les items liés. Les taux élevés de rejets corrects s'expliqueraient par une relative facilité de la tâche consistant à rejeter les distracteurs. L'analyse des scores de l'indice c a mis en évidence un important biais de réponse pour le « non » chez les patients schizophrènes. Or, le sous-groupe de patients ne manifestant pas ce biais présente des proportions de détections correctes (et de rejets corrects) similaires aux sujets sains, à la différence du sous-groupe de patients ayant ce biais de réponse. Pour ce dernier, la proportion de détections correctes (et de rejets corrects) est statistiquement inférieure à celles des deux autres groupes (sujets sains et patients sans biais). Considérés ensemble, ces résultats indiquent que les patients n'expriment aucune difficulté accrue pour identifier les informations liées. Toutefois, les patients présentent une difficulté à considérer les informations spatiales, comme déjà établie dans l'étude précédente. Le biais de réponse constaté pourrait résulter d'une difficulté à discriminer précisément les positions spatiales, malgré l'ajout d'une grille dans cette étude.

Pour conclure, cette étude n'a pas vraiment permis de répondre aux interrogations initialement soulevées. En effet, nous escomptions mettre en évidence une distinction entre les patients schizophrènes et les sujets sains appariés selon la nature des informations testées (item ou lien), ou selon leur mode de présentation (séquentiel ou simultané). Malgré cela, nos

analyses ont tout de même montré que les participants évaluent plus difficilement le lien entre les items, que les items eux-même. De plus, les participants évaluent plus difficilement des items concomitants que des items présentés à des moments différents, montrant qu'ils sont à même d'identifier les informations d'un même ensemble et de les retenir tel quel.

Nos deux premières études n'ont pu mettre en évidence une atteinte spécifique du processus de binding chez les patients schizophrènes. Toutefois, il reste envisageable que l'effet d'une altération soit suffisamment faible pour ne pas être révélé par nos études comportementales. En revanche, il pourrait être plus significatif au niveau physiologique (Wilkinson et Halligan, 2004). Sur le plan neuronal, le binding serait sous-tendu par des régions cérébrales précises, comme le cortex préfrontal ou l'hippocampe (Mitchell et coll., 2000 ; Prabhakaran et coll., 2000). De nombreuses études anatomopathologiques ont d'ailleurs montré des altérations structurales et fonctionnelles de ces régions (Harrison, 1999 ; Glahn et coll., 2005), ainsi que de leur communication mutuelle (Fletcher, 1998). Dans le chapitre suivant, nous avons adapté notre protocole initial à l'étude du processus de binding en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Nos analyses ont été conduites chez les sujets sains, puis étendues aux patients schizophrènes.

Chapitre 3. Investigation IRMf du processus de binding en mémoire de travail chez les sujets sains et chez les patients schizophrènes

L'hypothèse du binding statique présuppose l'existence d'une aire cérébrale impliquée dans la gestion des informations intégrées (Hummel, 1999). Cette aire est censée être différente des celles gérant les modalités élémentaires (Munk et coll., 2002). Parmi les candidats possibles au maintien, figurent l'hippocampe et le cortex préfrontal (Mitchell et coll., 2000 ; Prabakharan et coll., 2000). A notre étonnement, peu d'études se sont réellement penchées sur la question du maintien des informations intégrées en mémoire de travail (MT). Afin d'apporter notre contribution à l'étude du corrélat fonctionnel du binding en MT, nous avons choisi de présenter tout d'abord les données issues des sujets sains appariés aux patients schizophrènes. Par la suite, les analyses sont étendues aux patients. Cette présentation fait suite à la volonté de pouvoir dissocier l'apport de nos expérimentations, à la fois dans le domaine du maintien du binding chez le sujet sain, mais également dans le cadre de la schizophrénie.

1. Méthodologie commune aux deux analyses

1.1. Participants

Les données sociodémographiques et cliniques sont présentées dans le tableau 11.

L'étude comporte initialement 38 patients. A l'issue de l'entretien préliminaire de sélection, seuls 17 patients ont participé à l'ensemble de l'étude⁷. Tous les patients sélectionnés sont droitiers, établi par le questionnaire de latéralité d'Edinburgh (88,44 % \pm 3,73). Les facteurs d'exclusion, ainsi que les proportions correspondantes, sont représentés à la figure 9. Le groupe de patients comporte deux femmes et 15 hommes. Les patients

⁷ Un patient a mis un terme à sa participation pendant le déroulement de la séance d'IRM. Par conséquent, ses caractéristiques ne sont pas prises en compte dans les données sociodémographiques et cliniques du groupe de patients.

répondent aux critères diagnostiques du DSM-IV TR de schizophrénie, déterminé par un psychiatre appartenant à l'équipe de recherche. Il réalise des entretiens au cours desquels les échelles d'évaluation clinique PANSS, SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms), et SANS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) d'Andreasen (Andreasen, 1982 ; Andreasen & Olsen, 1982 ; Andreasen, 1990) sont utilisées. Tous les patients sont cliniquement stabilisés, et suivent, à l'exception d'un seul, un traitement par neuroleptiques. Quatre d'entre eux reçoivent des neuroleptiques typiques (cyamépromazine, haloperidol, pipotiazine) et 12 des neuroleptiques atypiques (amisulpride, clozapine, olanzapine, risperdone). Leurs traitements sont stabilisés depuis plus de deux mois et aucun n'a été hospitalisé dans le mois précédant les tests.

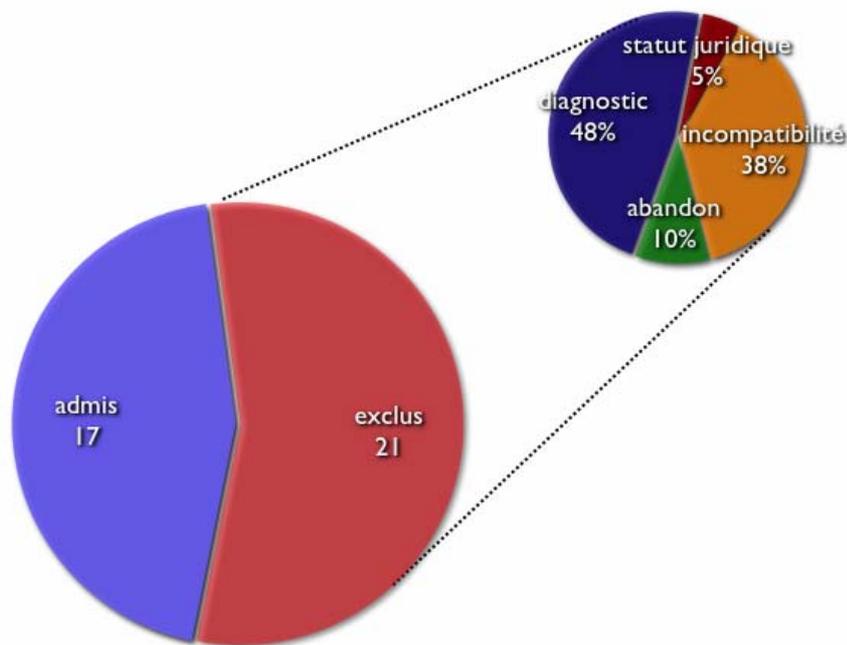


Figure 9 : représentation de la répartition des 38 patients ayant participé à l'étude. Parmi les 21 patients exclus, certains présentent une incompatibilité avec les critères de l'étude (gaucher, morphologie inadaptée à l'IRM, port de matériel paramagnétique, et sévérité des symptômes), un statut juridique (curatelle) n'autorisant pas la rémunération pour participation, ou décident de mettre un terme à leur participation (abandon). Plus surprenant, quasiment la moitié des exclusions sont motivées pour cause de diagnostic. Ces patients, adressés par des médecins psychiatres tiers, ne remplissent pas les critères DSM-IV de schizophrénie, tels qu'appliqués par le psychiatre de l'unité en charge de la sélection préalable.

L'appariement avec les sujets témoins⁸ (n = 17) est effectué selon le genre, l'âge (± 2 ans), le niveau d'éducation (± 2 ans), et le tabagisme⁹ (afin de minimiser les effets de la nicotine sur la mémoire de travail). Les sujets sains sont également tous droitiers, comme établi par le questionnaire de latéralité d'Edinburgh (88,13 % \pm 3,02). Les deux groupes sont statistiquement comparables en âge, en niveau d'éducation et en QI (patients : 93,29 \pm 4,60 ; témoins : 96,71 \pm 2,29 ; $t_{36} < 1$ dans tous les cas).

Les facteurs d'exclusion sont identiques à ceux des études comportementales additionnés des facteurs d'exclusion de l'IRM (stimulateur cardiaque, implants cochléaires, neurostimulateurs, pompe à insuline, prothèses, matériel paramagnétique, critères morphologiques) et la nécessité d'avoir lors du test un niveau de performance suffisant. Pour s'en assurer, la tâche est préalablement administrée et un score moyen de 85 % de réponses correctes est requis.

L'étude a reçu l'accord du CCPPRB. Tous les participants ont préalablement signé un consentement éclairé (voir annexe 2) et ont reçu une indemnité financière pour leur participation.

1.2. Appareils et stimuli

Le logiciel E-prime (version 1.1 ; Psychology Software Tools Inc.) est utilisé pour la présentation des stimuli de couleur blanche sur le fond noir. Il est synchronisé avec l'IRM. Les paramètres des stimuli utilisés sont identiques à ceux en vigueur dans la première étude comportementale, excepté que le nombre de stimuli à mémoriser est réduit à trois lettres et/ ou trois positions spatiales. Les stimuli sont projetés sur un écran situé à l'arrière du sujet, qu'il peut percevoir grâce à des prismes montés sur des lunettes non-correctrices. Une illustration du dispositif est présentée à la figure 10.

⁸ Un sujet sain a été exclu de l'étude suite à son attitude désinvolte ayant conduit à des données aberrantes.

⁹ Le tabagisme est très répandu chez les patients schizophrènes. Or, la nicotine tend à potentialiser la mémoire de travail. Ce facteur a donc fait l'objet d'un appariement sujet sain/ patient, afin de limiter ses effets potentiels.

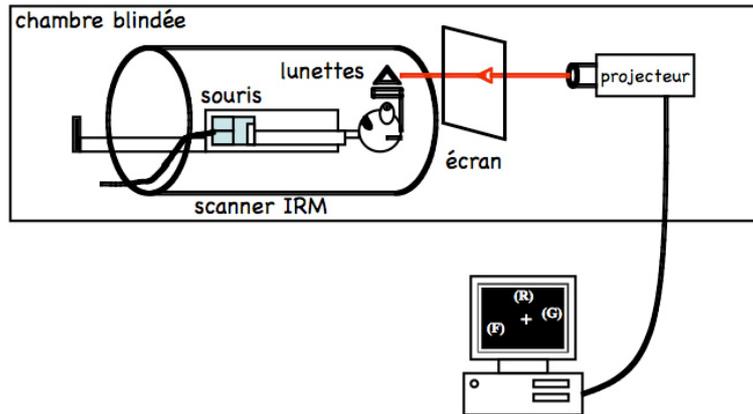


Figure 10 : représentation schématique du dispositif d'IRMf.

1.3. Tâche comportementale

Chaque essai débute par la présentation d'une croix blanche au milieu de l'écran (1000 ms), suivie de l'affichage simultané des stimuli à mémoriser (3000 ms). Les sujets doivent retenir les stimuli pendant 9500 ms. Durant cet intervalle, seule la croix centrale reste affichée. Cinq-cents ms avant le début du test, elle disparaît. Lors du test de reconnaissance, les sujets ont 5000 ms pour fournir une réponse de type oui/ non, selon que le stimulus est similaire ou non à l'un de ceux présentés précédemment. Les réponses sont collectées à l'aide d'une souris ; les sujets répondent positivement en appuyant sur le bouton de droite et négativement sur celui de gauche. Dix-mille ms après l'enregistrement de la réponse, un nouvel essai commence. Une illustration est présentée à la figure 11.

Dans les conditions de binding, trois lettres et trois positions sont à mémoriser. Elles peuvent être présentées de façon séparée (B-) ou liée (B+). Lors du test, une lettre et une position sont affichées. Elles sont présentées de façon séparée en B-, mais liée en B+. Dans les deux conditions, les sujets doivent répondre « oui » lorsque les deux items sont familiers, et « non » lorsqu'au moins un des items est nouveau. Afin de simplifier le protocole, le facteur « congruence » est supprimé dans la condition B+. Ainsi, les cibles ne consistent plus qu'en la présentation d'une lettre ancienne dans sa position initiale. La recombinaison d'items anciens (i.e. une lettre dans la position d'une autre) doit être considérée comme un distracteur. Les sujets doivent tenir compte de la familiarité des items mais également de leur

Groupe	SZ (n=16)	TEM (n=17)
Age	29,88 (1,38)	30,12 (1,32)
Niveau d'éducation	12,88 (0,59)	13,41 (0,51)
Echelles de PANSS		
positive	11,66 (0,84)	
négative	12,34 (0,97)	
générale	44,94 (1,54)	
SAPS	16,59 (3,13)	
SANS	21,09 (3,54)	
Eq / CPZ (mg / jour)		
typiques	296,40 (93,62)	
atypiques	193,06 (50,93)	

Tableau 11 : moyennes (erreur-types) des données sociodémographiques et cliniques pour le groupe de patients schizophrènes (SZ) et le groupe de sujets sains (TEM). Les posologies de neuroleptiques sont converties en équivalence chlorpromazine (Eq / CPZ) (Calanca et coll., 2002 ; Woods, 2003).

appariement. A l'instar de l'étude 2, il existe deux types de distracteurs en B+ : les recombinaisons d'items anciens, et les items nouveaux (lettre et/ ou position).

Ce protocole présente quelques modifications par rapport à l'étude 1. Un minimum de 85 % de réponses correctes en moyenne est requis. Pour parvenir à ce critère, la tâche comportementale a été adaptée : le nombre d'items à retenir a été réduit à trois au lieu de quatre, et la tâche a été simplifiée en supprimant l'effet de congruence (cf. plus haut). Même si l'étude 1 a montré un effet de la congruence, nous préférons rester prudent. Les participants

peuvent très bien se baser uniquement sur la familiarité des items pour répondre. Avec l'introduction de recombinaisons comme distracteurs, les participants sont « forcés » de mémoriser la bonne combinaison, sous peine de commettre des erreurs. Cela devrait permettre d'homogénéiser les stratégies utilisées par les sujets. De plus, la lettre n'est pas localisée dans une position lors du test en B-. Cette séparation peut être justifiée par le fait que certains sujets pourraient volontairement localiser les lettres dans les positions afin de faciliter le maintien des informations. Cela ne permettrait pas de dissocier les deux conditions de binding. Les temps de réponse ne sont pas pris en compte dans les analyses, car les sujets mettront obligatoirement plus de temps pour reconnaître les items en B-, du fait de la localisation séparée des informations verbales et spatiales.

Dans les deux conditions additionnelles, seules trois lettres (L) ou trois positions (P) sont présentées. Lors du test, un seul item est présenté. Il peut être ancien (cible) ou nouveau (distracteur).

Pour l'ensemble des quatre conditions, la moitié des essais consistent en des cibles, et l'autre moitié en des distracteurs. L'ordre de présentation est pseudo-aléatoire, de sorte qu'au maximum deux cibles ou distracteurs sont consécutifs.

1.4. Protocole d'imagerie par RMN

L'examen fonctionnel est fondé sur l'effet BOLD (*Blood-Oxygen-Level Dependent*). Il est réalisé sur un scanner 2 T (Brucker) à l'aide d'une séquence de rappel d'écho par les gradients balayant l'espace K selon la technique EPI (*Echo Planar Imaging*). L'ensemble du cerveau est acquis selon l'axe AC-PC à l'aide d'une séquence EPI-GE *single shot* (158 volumes par séance précédés par cinq fausses excitations permettant d'atteindre l'état d'équilibre magnétique ; TR = 3 s ; angle de basculement = 90° ; TE = 43 ms ; FOV 256 mm ; épaisseur de coupe = 4 mm ; 28 coupes ; résolution spatiale = 4 x 4 x 4 mm). Une IRM anatomique, selon une pondération T1 en 3D (IR GE 3D/ résolution 1 x 1 x 1 mm) est réalisée après la passation de la tâche expérimentale.

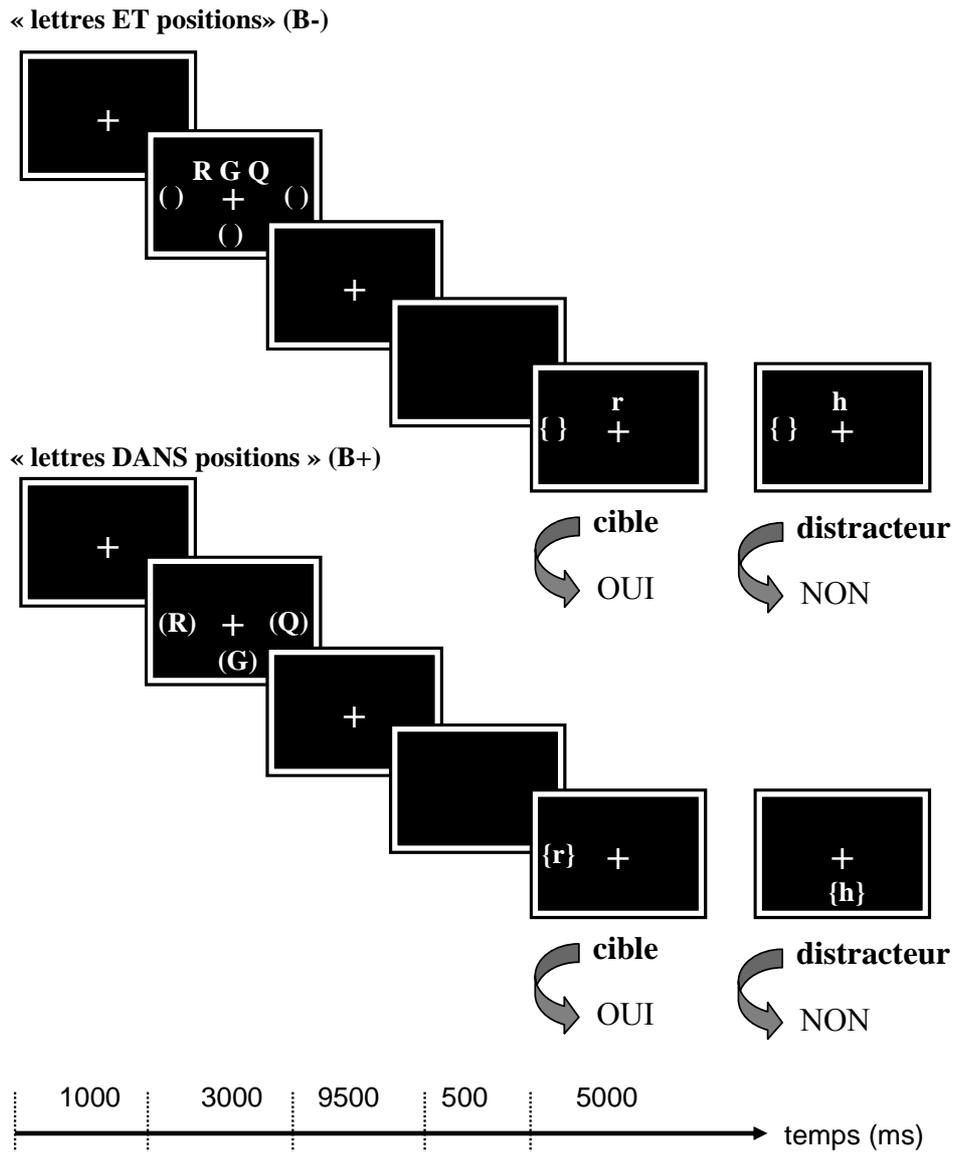


Figure 11 : illustration des conditions de binding. Chaque essai débute par la présentation de la croix de fixation (1000 ms), suivie de la présentation des stimuli à mémoriser (3000 ms). Durant les 9500 ms suivant, seule la croix de fixation reste affichée. Elle disparaît 500 ms avant le début du test afin d’annoncer sa survenue. Les participants disposent de 5000 ms pour émettre une réponse. Les sujets répondent « oui » si l’item présenté correspond aux items anciens (cible), et « non » s’il est nouveau (distracteur).

1.5. Procédure

Préalablement à leur inclusion, les participants se voient proposer un entraînement. La séance débute par la description des instructions relatives à chaque condition, suivie par trois

essais illustratifs afin de s'assurer de la bonne compréhension des consignes. Un entraînement est ensuite proposé aux participants, avec six blocs de 16 essais (quatre essais successifs par condition). L'ordre de présentation des conditions est pseudo-aléatoire, débutant systématiquement par une des conditions de base (L ou P). Un minimum de 85 % de réponses correctes en moyenne est requis. Tous les participants ont obtenu des performances au moins égales à ce critère. Pour parvenir à ce résultat, la tâche comportementale a été adaptée : le nombre d'items à retenir a été réduit à trois au lieu de quatre, et la tâche a été simplifiée en supprimant l'effet de congruence (cf. plus haut).

Lors de la séance d'IRMf, les consignes sont rappelées avant le début de toute acquisition. A l'instar de la séance d'entraînement, la tâche expérimentale comprend six blocs de 16 essais répondant aux mêmes règles de déroulement. Entre chaque bloc, le sujet est questionné sur son état de fatigue et sa volonté de continuer l'expérimentation. Suite à son approbation, l'étude continue. A l'issue de l'étude, les participants sont invités à décrire la stratégie adoptée dans chaque condition. Ils peuvent ensuite, émettre des commentaires et poser des questions concernant l'ensemble de l'étude.

2. Analyse 3a : investigation IRMf du processus de binding en mémoire de travail chez les sujets sains

Afin d'apporter notre contribution à l'étude du corrélât fonctionnel du binding en mémoire de travail (MT), nous avons choisi de présenter tout d'abord les données des sujets sains. Par la suite, (analyse 3b), les analyses ont été étendues aux patients.

L'évaluation du binding repose sur la comparaison directe entre deux conditions comportant le même nombre d'informations, et ne différant que par la présence (condition B+) ou non (condition B-) d'un lien entre les informations verbales et spatiales. Trois critères sont nécessaires pour déterminer les aires impliquées dans le maintien des informations intégrées : i) les aires incriminées s'activent en soustrayant B- à B+ ; ii) les aires incriminées ne s'activent que lors de la phase de maintien, et non pendant l'encodage ou la reconnaissance ; iii) les aires incriminées ne s'activent que pour le maintien des informations intégrées, et nullement pour le maintien des informations élémentaires présentées isolément.

2.1. Analyses statistiques

Données comportementales

Le logiciel Statistica 6.0 (Statsoft®) est utilisé pour traiter les proportions moyennes de réponses correctes. Cette variable dépendante a fait l'objet d'analyses de variance (ANOVA) à mesures répétées, ou de test *t* de Student quand approprié. Les proportions globales de réponses correctes (détections correctes, DC ; rejets corrects, RjC) sont analysées en priorité. Lorsque cela s'avère nécessaire, les DC et les RjC sont analysés séparément.

Les comparaisons *post hoc* sont effectuées à l'aide d'un test HSD (*Honestly Significantly Different*) de Tukey.

Dans toutes les analyses, le seuil de significativité statistique retenu est fixé à $\alpha = 0,05$.

Données IRMf

Les données fonctionnelles sont prétraitées et analysées à l'aide de SPM2 (Statistical Parametric Mapping 2002 ; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm2/> ; Frackowiak et coll., 1997). Lors du prétraitement, les images fonctionnelles sont réalignées sur le 90^{ème} volume de la série. Elles sont ensuite normalisées en référence à un cerveau standardisé (template EPI) ; image de référence calculée à partir des images de 10 sujets placées dans l'espace stéréotaxique de Talairach (Talairach et Tournoux, 1988) ayant participé aux précédentes études menées par notre groupe. Finalement, les données sont lissées spatialement au moyen d'un filtre gaussien (filtre gaussien 3D de 8 mm).

La réponse hémodynamique (RH) est modélisée pour chacune des trois phases d'un essai : l'encodage (pour la durée de présentation des stimuli), le maintien (dès la fin de la présentation des stimuli à retenir) et le test (présentation des stimuli à comparer) pour chacune des conditions. Seuls les essais corrects sont analysés, les essais incorrects étant modélisés à part. Les analyses sont effectuées sur cerveau entier.

La première analyse repose sur la comparaison des deux conditions expérimentales de binding (B+ et B-). Les contrastes linéaires de premier niveau sont d'abord effectués pour chacun des sujets, avec la détermination des maxima d'activations en B+ comparé à B- (B+ > B-), et inversement. Ces contrastes sont ensuite introduits dans une analyse de second niveau, afin de réaliser une analyse de groupe (*one sample t-test – effet aléatoire*). Le seuil statistique pour cette analyse est fixé à $p < 0,005$ non corrigé pour comparaisons multiples. La taille des clusters (i.e. l'ensemble de voxels contigus) équivaut à 30 voxels. Dans une autre analyse, les pics d'activation (i.e. le voxel le plus activé d'un cluster) de chacun des clusters précédemment mis en évidence constituent le centre d'une sphère¹⁰ de 6 mm de diamètre. La variation de la RH pour cette sphère est calculée pour chacun des sujets, et fait l'objet d'une analyse de corrélation avec les performances comportementales (les proportions de réponses correctes des deux conditions sont soustraites). Les mêmes contrastes sont également étudiés lors des périodes d'encodage et de test. Les seuils statistiques ont été ajustés afin d'obtenir des volumes d'activation acceptables, avec pour l'encodage un seuil d'activation fixé à $p < 0,0005$ non corrigé et un cluster de 30 voxels, et pour le test un seuil à $p < 0,0025$ non corrigé et un cluster à 30 voxels également. Le contraste (B+ - B-) sert de masque inclusif pour les mêmes

¹⁰ Seuls les voxels "actifs" sont pris en considération.

contrastes effectués lors des phases d'encodage et de test. Pour ces derniers, le seuil statistique est fixé à $p < 0,05$ non corrigé, avec une taille des clusters de 30 voxels. L'utilisation de ce masque permet de déterminer quels sont, parmi les voxels activés du masque, ceux qui sont également activés pour les contrastes subséquents (i.e. B+ - B- pour l'encodage et la récupération).

La deuxième analyse repose sur la comparaison des conditions de base (lettres et positions spatiales isolées) avec le niveau de repos, c'est-à-dire basal. Comme précédemment, des contrastes de premier niveau, puis de second niveau sont successivement effectués. Le seuil statistique de l'analyse de groupe (*one sample t-test*) est fixé à $p < 0,001$ non corrigé, avec une taille des clusters de 50 voxels. Ces paramètres sont valables pour les deux conditions de base. Enfin, le même masque que celui décrit précédemment est appliqué, avec un seuil statistique de $p < 0,05$ non corrigé et une taille de cluster de 50 voxels pour les contrastes appliqués au maintien des items isolés (i.e. les lettres et les positions spatiales).

2.2. Résultats

Données comportementales

Conditions de binding

Le tableau 12 (p. 123) présente les proportions de réponses correctes des sujets sains. Les analyses s'effectuent en plusieurs temps : tout d'abord est considérée la moyenne de l'ensemble de réponses correctes (détectations correctes, DC ; rejets corrects, RjC), pour ensuite analyser séparément les DC et les RjC des items nouveaux. Enfin, les analyses portent sur la comparaison entre la détection d'éléments nouveaux et la détection d'une recombinaison d'items anciens dans la condition B+ uniquement.

L'ANOVA montre une proportion globale de réponses correctes plus importante pour la condition B- que pour la condition B+ ($t_{16} = 3,06$; $p = 0,008$). En ne considérant que les DC, les sujets présentent des proportions de DC plus élevées en B- qu'en B+ ($t_{16} = 2,47$; $p = 0,03$), alors qu'en se restreignant aux seuls RjC, les proportions sont similaires ($t_{16} = -0,22$; $p = 0,83$). Enfin, l'analyse portant sur les RjC en B+ uniquement indique de meilleures

performances pour la reconnaissance d'items nouveaux que pour la recombinaison d'éléments anciens ($t_{16} = -3,45$; $p = 0,003$).

Conditions de base

Les proportions de réponses correctes sont présentées dans le tableau 12 (p. 123). L'analyse statistique montre que la proportion de réponses correctes pour les lettres est significativement plus élevée que celle pour les positions spatiales ($t_{16} = 3,09$; $p = 0,008$). Un critère de décision c est calculé afin de vérifier d'éventuels biais de réponse en fonction de la nature des items. Les analyses indiquent que les sujets sains ne présentent aucun biais de réponse quelle que soit la condition ($t_{16} < 1$ dans les deux cas).

Données IRMf

Conditions de binding

Maintien. Le contraste des deux conditions de binding indique deux patterns d'activations différents. Le maintien des items liés conduit à une plus grande activation que le maintien des items séparés principalement dans l'hémisphère droit. Le pattern d'activation inclut le gyrus frontal médian, le gyrus précentral, le gyrus parahippocampique, le gyrus fusiforme, le noyau lentiforme, le précunéus, et le culmen du cervelet. Concernant l'hémisphère gauche, seul le gyrus parahippocampique présente une activation. La figure 12 et le tableau 13a présentent le détail des activations. Le maintien en B-, relativement au maintien en B+, induit une activation plus importante uniquement dans le lobule pariétal inférieur gauche.

Dans un deuxième temps, nous avons voulu vérifier si les performances comportementales sont corrélées aux activations (cf. figure 13). Pour ce faire, nous avons corrélé les contrastes pour les données IRMf avec les contrastes comportementaux. Concernant les aires activées de façon plus importante pour les items liés, les analyses montrent que les données IRMf sont positivement corrélées aux données comportementales pour le gyrus frontal médian droit ($r = 0,55$; $p = 0,01$), pour les gyri parahippocampiques gauche et droit (respectivement $r = 0,73$; $p < 0,001$ et $r = 0,59$; $p = 0,008$), pour le gyrus précentral droit ($r = 0,62$; $p = 0,005$), et tendent à l'être pour le culmen droit du cervelet ($r =$

0,41 ; $p = 0,06$). Aucune corrélation n'est établie pour le noyau lentiforme ($r = 0,32$; $p = 0,11$), ni pour le précunéus droit ($r = 0,10$; $p = 0,36$).

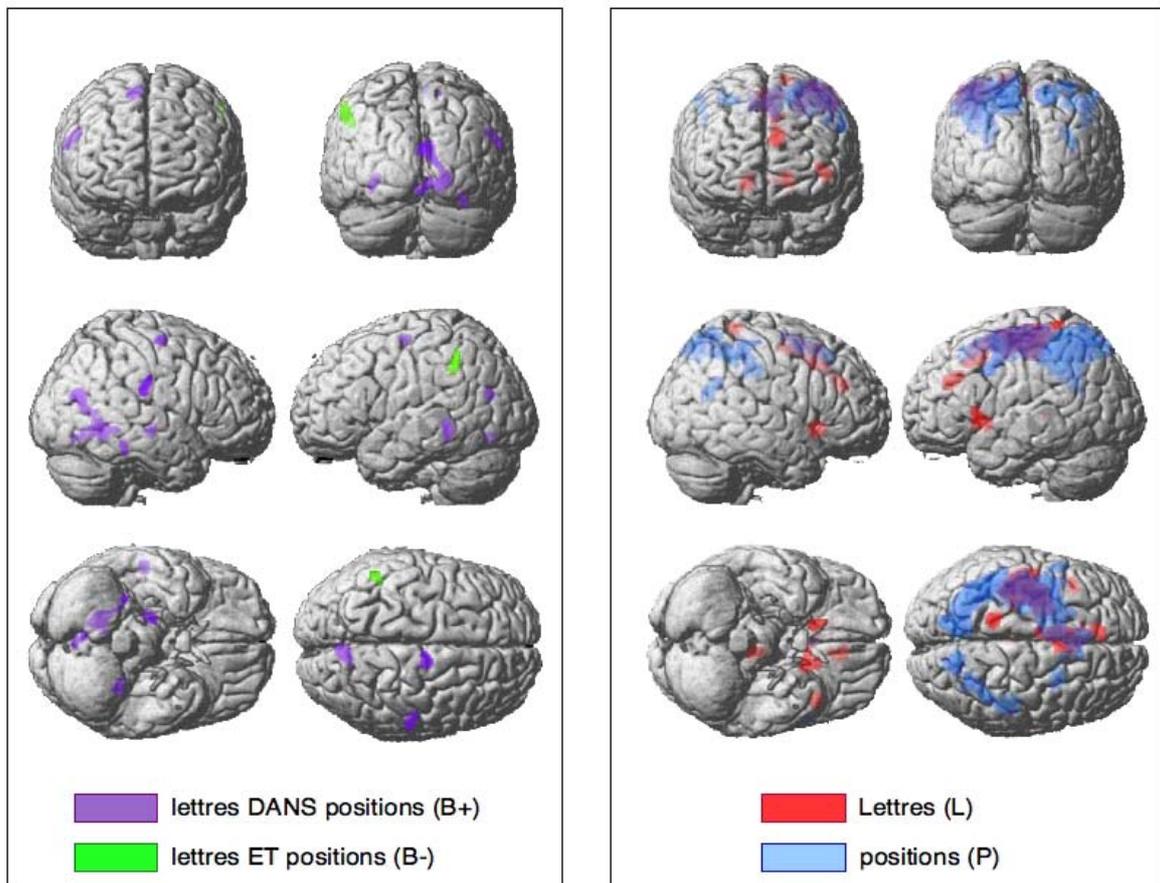


Figure 12 : représentations des activations lors de la phase de maintien. La partie de gauche indique les activations plus importantes pour le maintien d'items liés (violet) ou séparés (vert). La partie de droite indique les activations pour le maintien des lettres (rouge) ou des positions spatiales (bleu).

Encodage. L'encodage d'items liés, comparativement aux items séparés, conduit à une plus grande activation principalement dans l'hémisphère gauche. Le pattern d'activation comprend le gyrus précentral, le gyrus frontal supérieur, le gyrus cingulaire antérieur, le lobe pariétal supérieur, et l'insula. Le putamen présente une activation bilatérale. L'encodage d'éléments séparés conduit à des activations plus importantes dans le gyrus lingual gauche, le précunéus droit, et le culmen du cervelet de façon bilatérale (cf. figure 14 et

tableau 13b). Enfin, l'application du masque inclusif (B+ - B-) élaboré lors du maintien, ne conduit à aucune activation pour ce même contraste appliqué à la phase d'encodage.

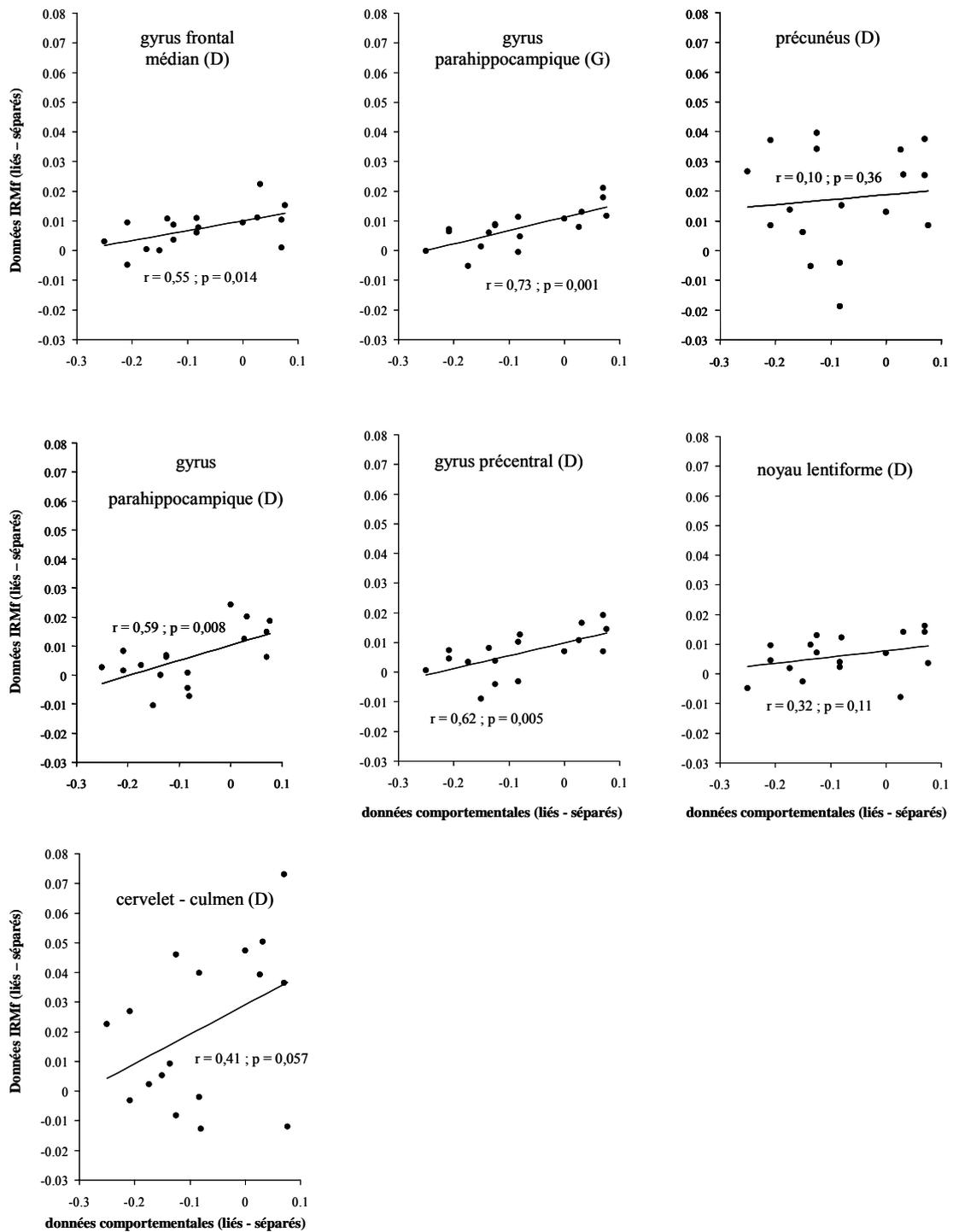


Figure 13 : représentation graphique des corrélations établies entre les données IRMf et les données comportementales en contrastant B+ et B-. G, gauche ; D, droit.

Récupération. La reconnaissance d'items liés, comparativement aux items séparés, conduit à une plus grande activation principalement dans l'hémisphère droit. Le pattern d'activation comprend le gyrus cingulaire antérieur et le sillon temporal supérieur dans l'hémisphère droit, le sillon cingulaire et le gyrus cingulaire postérieur dans l'hémisphère gauche, et le gyrus frontal moyen bilatéralement. La reconnaissance d'éléments séparés conduit à une activation plus importante dans le gyrus frontal moyen gauche. La figure 14 et le tableau 13c présentent le détail des activations. Enfin, l'application du masque inclusif (B+ - B-) élaboré lors du maintien, ne conduit à aucune activation pour ce même contraste appliqué à la phase de récupération.

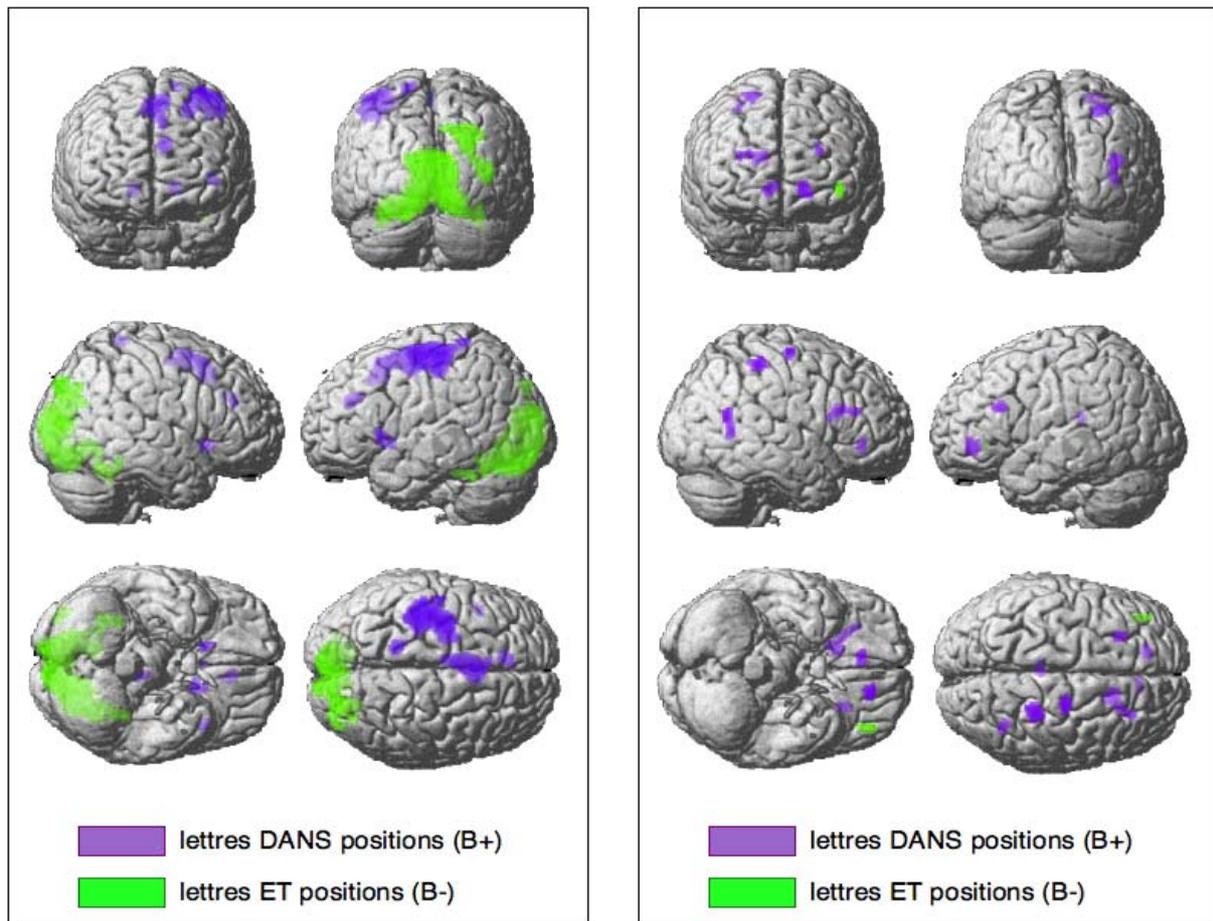


Figure 14 : représentations des activations lors de la phase d'encodage (à gauche) et de récupération (à droite).

	régions cérébrales	BA	score Z	coordonnées stéréotaxiques			taille du cluster (voxels)	volume du cluster (mm3)
				x	y	z		
B+ > B-	gyrus frontal médian (D)	6	3,95	12	-10	60	60	480
	gyrus parahippocampique (G)	19	3,65	-30	-42	-4	64	512
	précunéus (D)	31	3,48	6	-68	18	364	2912
	gyrus parahippocampique (D)	19	3,39	22	-56	-2		
	gyrus fusiforme (D)	19	3,19	16	-56	-8		
	gyrus parahippocampique (D)	19	3,47	32	-38	-18	39	312
	gyrus précentral (D)	4,6	3,3	52	-20	32	70	560
	putamen – noyau lentiforme (D)		3,06	18	-16	-6	54	432
cervelet - culmen (D)		2,88	6	-68	-8	38	304	
B- > B+	lobule pariétal inférieur (G)	40	3,42	-52	-48	42	64	512

Tableau 13.a

	régions cérébrales	BA	score Z	coordonnées stéréotaxiques			taille du cluster (voxels)	volume du cluster (mm3)
				x	y	z		
	gyrus frontal moyen (G)	9,46	4,30	-26	22	24	34	272
	gyrus cingulaire postérieur (G)	23	3,95	-6	-34	16	40	320
	gyrus frontal moyen (D)	6	3,89	22	-14	62	40	320
	sillon du cingulum (D)	7	3,89	26	-38	54	92	736
	gyrus cingulaire antérieur (D)	24	3,60	10	36	-4	41	328
	gyrus cingulaire antérieur (D)	24	3,59	14	20	20	99	792

	sillon temporal supérieur (D)	39	3,57	38	-60	16	75	600
	sillon cingulaire (G)	32	3,54	-16	40	-4	71	568
B- > B+	gyrus frontal moyen (G)	10	3,53	-40	42	-4	50	400

Tableau 13.b

	régions cérébrales	BA	score Z	coordonnées stéréotaxiques			taille du cluster (voxels)	volume du cluster (mm ³)
				x	y	z		
B+ > B-	gyrus frontal moyen (G)	9,46	4,30	-26	22	24	34	272
	gyrus cingulaire postérieur (G)	23	3,95	-6	-34	16	40	320
	gyrus frontal moyen (D)	6	3,89	22	-14	62	40	320
	sillon du cingulum (D)	7	3,89	26	-38	54	92	736
	gyrus cingulaire antérieur (D)	24	3,60	10	36	-4	41	328
	gyrus cingulaire antérieur (D)	24	3,59	14	20	20	99	792
	sillon temporal supérieur (D)	39	3,57	38	-60	16	75	600
	sillon cingulaire (G)	32	3,54	-16	40	-4	71	568
B- > B+	gyrus frontal moyen (G)	10	3,53	-40	42	-4	50	400

Tableau 13.c

Tableau 13 : localisation des régions cérébrales lors de la phase de maintien (a), d'encodage (b) et de récupération (c). La partie supérieure de chaque tableau représente les aires dont l'activation est plus importante pour les items liés (B+) que pour les items séparés (B-). La partie inférieure représente l'inverse. BA, aire de Brodmann ; G, gauche ; D, droit.

Conditions de base

Le maintien de lettres isolées induit une activation essentiellement située dans l'hémisphère gauche. Le pattern d'activation comprend le gyrus frontal médian¹¹ et inférieur, le gyrus cingulaire antérieur, le gyrus précentral, et le lobule pariétal supérieur. Au niveau sous-cortical, des activations sont situées dans le tronc cérébral gauche, et dans les noyaux caudés bilatéraux. Lors du maintien des positions spatiales, des activations sont constatées dans le gyrus frontal médian³ et moyen, le gyrus précentral, et le lobule pariétal inférieur au niveau de l'hémisphère gauche. Les activations dans l'hémisphère droit comprennent le gyrus frontal supérieur, le sillon central¹² (comprenant une portion du lobule pariétal inférieur), et le sillon temporal supérieur. La figure 12 et le tableau 14 présentent le détail des activations. Enfin, l'application du masque inclusif (B+ - B-) élaboré lors du maintien ne conduit à aucune activation que ce soit pour le maintien des lettres, comme celui des positions spatiales.

2.3. DISCUSSION

Cette étude vise à préciser les bases neuronales du maintien d'informations intégrées en mémoire de travail (MT) chez le sujet sain. Pour ce faire, nous avons adapté le protocole expérimental de Prabhakaran et coll. (2000). L'évaluation du binding repose sur la comparaison directe entre deux conditions comportant le même nombre d'informations, mais différant par la présence ou non de lien entre les informations verbales et spatiales. Le cortex préfrontal droit et l'hippocampe gauche constituent des candidats plausibles (Mitchell et coll., 2000 ; Prabhakaran et coll., 2000). Quoiqu'il en soit, l'aire de maintien des informations intégrées est différente de celles impliquées dans le maintien des informations élémentaires (Munk et coll., 2002).

¹¹ Les activations sont considérées comme localisées dans l'hémisphère gauche car le pic y est situé. Cependant, les clusters s'étendent également à l'hémisphère droit.

¹² Le cluster comprend également une portion du lobule pariétal inférieur (BA 40).

	régions cérébrales	BA	score Z	coordonnées stéréotaxiques			taille du cluster (voxels)	volume du cluster (mm ³)
				x	y	z		
L	gyrus précentral (G)	4, 6	5,31	-32	-8	62	1398	11184
	gyrus frontal médian (G)	6	4,82	-2	12	58	631	5048
	sillon cingulaire (G)	32	4,42	-6	36	26	122	976
	tronc cérébral (G)		4,31	-6	-28	-2	70	560
	noyau caudé (G)		4,19	-12	10	-4	121	968
	lobule pariétal supérieur (G)	7	4,18	-16	-42	68	73	584
	noyau caudé (D)		4,13	14	16	-6	88	704
	gyrus frontal inférieur (G)	45	3,92	-40	16	4	67	536
P	gyrus frontal médian (G)	6	5,03	-22	0	56	852	6816
	gyrus précentral (G)	6	4,67	-26	-20	62		
	lobule pariétal inférieur (G)	40	4,59	-40	-46	50		
	sillon temporal supérieur (D)	39	4,73	30	-56	28	121	968
	sillon central (D)	2, 40	3,85	44	-26	38	478	3824
	lobule pariétal supérieur (D)	7	3,61	18	-70	56	208	1664
	gyrus frontal supérieur (D)	8	3,47	32	6	56	79	632
	gyrus frontal moyen (G)	9	3,45	-56	8	36	59	472

Tableau 14 : localisation des régions cérébrales lors de la phase de maintien. La partie supérieure représente les aires dont l'activation est plus importante pour les lettres seules (L). La partie inférieure représente les aires dont l'activation est plus importante pour les positions spatiales seules (P). BA, aire de Brodmann ; G, gauche ; D, droit.

Données comportementales

Concernant les conditions de binding, les analyses montrent de meilleures performances pour la reconnaissance d'items séparés que liés. Ce résultat s'oppose à celui de l'étude 1. La différence entre les deux expérimentations provient essentiellement du changement opéré pour le test de reconnaissance. Dans l'étude 1, les participants doivent répondre selon la familiarité des informations verbales et spatiales, quelle soit leur combinaison initiale. Présentement, la reconnaissance du lien entre les items est beaucoup plus drastique. Tout changement de la combinaison lettre/ position apparaît comme un distracteur. Or, la reconnaissance de ce type de distracteur nécessite plus de ressources que la reconnaissance de la familiarité des informations elles-mêmes (Treisman et Gelade, 1980 ; Wheeler et Treisman, 2002). De ce fait, ce type de distracteur induit un comportement plus conservateur des participants, induisant une augmentation des fausses reconnaissances (i.e. d'omissions) pour les recombinaisons (cf. discussion étude 2).

Données IRMf

Nos résultats montrent que le maintien des informations intégrées implique essentiellement des structures postérieures. Le pattern d'activation comprend notamment les gyri parahippocampiques, mais aussi le précunéus et le gyrus fusiforme droits, ainsi que le cortex prémoteur et l'aire motrice supplémentaire (AMS) droits. Des activations sont également précisées dans le noyau lentiforme droit et le culmen du cervelet. De plus, ce pattern est spécifique au maintien des informations liées uniquement. Il existe un fort lien corrélationnel entre les performances comportementales et les variations de la réponse hémodynamique pour la plupart de ces structures (exceptions faites du précunéus et du noyau lentiforme, avec une tendance pour le culmen). Le maintien des informations séparées n'induit une plus grande activation que dans le cortex pariétal inférieur gauche.

Le cortex parahippocampique. Le cortex parahippocampique est considéré comme faisant partie du système mnésique hippocampique (SMH)¹³. Il comprend l'hippocampe, les cortex entorhinal, périrhinal et parahippocampique, et joue un rôle crucial dans la mémoire

¹³ Nous utilisons l'appellation système mnésique hippocampique, plutôt que lobe temporal médian (LTM). L'abréviation de ce dernier pourrait être confondue avec celle de la mémoire à long terme (MLT).

(Eichenbaum et coll., 1996 ; Eichenbaum, 2000 ; Squire et coll., 2004). Ce système sous-tendrait de nombreuses fonctions (voir Cohen et coll., 1999b et Squire et coll., 2004 pour revues). Parmi elles, le SMH est impliqué dans la mémorisation des informations contextuelles (Hirsh, 1974), configurales (Sutherland et Rudy, 1989 ; Rudy et Sutherland, 1995), et relationnelles (Cohen et coll., 1997b). Le dénominateur commun de toutes ces hypothèses est que le SMH est important dans l'intégration d'informations multimodales, plus que dans la gestion des informations élémentaires elles-mêmes (Eichenbaum, 1999, 2001). Cette affirmation s'appuyait initialement sur des données anatomiques, dans la mesure où l'hippocampe est une structure de projection majeure des cortex primaires et associatifs (Amaral et Witter, 1989 ; Burwell et coll., 1995). L'implication fonctionnelle du SMH a depuis été précisée chez le Rat (Luck et coll., 2003 ; Ergorul et Eichenbaum, 2004), le Primate non-humain (Buckmaster et coll., 2004 ; Lavenex et coll., 2006), et chez l'Homme (Henke et coll., 1997 ; Henke et coll., 1999 ; Davachi et coll., 2003 ; Giovanello et coll., 2004 ; Ryan et Cohen, 2004 ; mais voir Stark et Squire, 2003). Le SMH a longtemps été considéré comme un système unitaire uniquement dévolu à la mémoire à long terme (Squire et coll., 2004). Cette conception est aujourd'hui remise en cause. D'une part, il serait également impliqué dans la MT, voire même la perception (Ranganath et D'Esposito, 2005 ; Lee et coll., 2006). D'autre part, l'accumulation des données tend plutôt à montrer que les différentes structures sous-tendent des processus spécifiques (Lavenex et Amaral, 2000 ; Davachi et Wagner, 2002 ; Davachi et coll., 2003), sans pourtant qu'un consensus n'émerge. Dans le cadre du binding en MT, des études neuropsychologiques ont décrit des altérations chez des patients amnésiques présentant des lésions diffuses du lobe temporal médian (Olson et coll., 2006) ou un hypométabolisme des régions temporales consécutif à un ictus amnésique (Quinette et coll., 2003, 2006). En IRMf, Mitchell et coll. (2000) ont montré que l'hippocampe gauche contribue au maintien de la localisation spatiale d'objets visuels nommables, dont l'encodage serait assuré par le cortex parahippocampique (Sommer et coll., 2000). Notre étude étend cette fonction au maintien à court terme. L'identification des composantes du SMH dans le maintien en MT des informations intégrées reste donc à préciser.

Les autres structures impliquées dans le maintien d'informations intégrées. Le maintien d'informations intégrées est également sous-tendu par d'autres structures. Un cluster, situé dans l'hémisphère droit, comprend le précunéus (BA 31), le gyrus

parahippocampique (BA19) et le gyrus fusiforme postérieur (BA19). Un pattern similaire a été obtenu par Bor et coll. (2003) et par Delazer et coll. (2005) qui ont montré une activation de ces structures lors de stratégies d'encodage, comme le *chunking*. Dans notre étude, ces aires s'activent lors de la phase de maintien. Cette activation pourrait ainsi refléter le processus de rafraîchissement des informations intégrées. En d'autres termes, la stratégie d'encodage par *chunking* (i.e. l'intégration verbale/ spatiale) est maintenue durant la période de rétention, afin d'optimiser les performances. Il est important de noter que malgré la profusion d'articles consacrés au buffer épisodique, Baddeley (2000, 2003, 2006) n'a pas mentionné le processus de rafraîchissement des informations multimodales. Le rafraîchissement est pourtant essentiel à la MT et à la cognition en général (Baddeley, 2003). Dans notre situation, avec l'utilisation de matériel verbal et spatial, il serait judicieux de s'interroger sur ce processus. Les trois composantes (i.e. la boucle phonologique, le calepin visuo-spatial et le buffer épisodique) étant indépendantes, le rafraîchissement ne peut s'opérer via la boucle articulatoire et les mouvements oculomoteurs, censés rafraîchir spécifiquement les informations verbales et spatiales.

Le maintien d'informations intégrées montre également une activation plus importante pour le cortex prémoteur et l'AMS droits. Ces deux structures sont impliquées dans la localisation spatiale et l'attention spatiale (Courtney et coll., 1996 ; Gitelman et coll., 1999 ; Schubotz et von Cramon, 2001). En plus de ces structures, le pattern d'activation comprend également le noyau lentiforme droit, décrit comme étant impliqué dans les mouvements oculaires (Vermersch et coll., 1996 ; Vermersch et coll., 1999 ; Menon et coll., 2000). Ces mouvements permettent de déplacer l'attention focale spatiale (Baddeley, 1986 ; Postle et coll., 2006). Or, l'attention spatiale serait requise pour le maintien du lien entre les items (Wheeler et Treisman, 2002). Les participants doivent ainsi soutenir cette activité durant toute la période de maintien, comme l'atteste la forte corrélation établie entre les performances comportementales et les niveaux d'activations dans ces structures. Cependant, des activations bilatérales ont surtout été décrites. De plus, ces aires appartiennent également au pattern d'activation du maintien des informations spatiales. Même si ces structures ne semblent pas impliquées dans le binding lettre/ position, elles peuvent très bien sous-tendre le binding intra-scène (cf. étude 2 p. 90) assurant la configuration entre l'ensemble des éléments concomitants.

Selon Campo et coll. (2005), l'intégration des lettres dans des positions spatiales augmenterait le poids de la dimension spatiale des items dans la mesure où les lettres

prendraient alors un caractère spatial. Cela engagerait d'autant le circuit dorsal spécialisé dans la mémoire spatiale (voir Constantinidis et Wang, 2004 pour revue) que la charge spatiale est élevée. Cette hypothèse trouve son intérêt dans le fait que le maintien des informations séparées conduit une activation plus importante que dans le cortex pariétal inférieur gauche (BA 40) traditionnellement impliqué dans le stockage d'informations verbales (Awh et coll., 1996 ; Jonides et coll., 1998 ; Ravizza et coll., 2004). Ainsi, l'acquisition d'attributs spatiaux des lettres en B+ induit une activation plus importante pour le circuit gérant les informations spatiales, mais diminue l'activation du circuit impliqué dans le traitement des informations verbales.

Le maintien des informations élémentaires. Lors du maintien d'informations verbales, nos analyses ont montré des activations essentiellement localisées dans l'hémisphère gauche. Elles comprennent notamment le cortex prémoteur (BA 6) et l'AMS (BA 6), le cortex pariétal supérieur (BA 7), la *pars triangularis* de l'aire de Broca (BA 45), les noyaux caudés, et le sillon cingulaire. Une large littérature a déjà relaté de tels patterns d'activation (Chein et Fiez, 2001 ; Ravizza et coll., 2004 ; Gerton et coll., 2004 ; D'Esposito et coll., 1999 ; Smith et Jonides, 1998 ; Tsukiura et coll., 2001). Parmi ce pattern d'activation, toutes les structures ne sont pas associées au même processus. Ainsi, le cortex prémoteur, l'AMS et l'aire de Broca semblent dévolus au rafraîchissement des informations verbales (Paulesu et coll., 1993 ; Awh et coll., 1996 ; Smith et coll., 1998), alors que l'aire cingulaire antérieure est associée aux processus attentionnels (Carter et coll., 1998 ; Barch et coll., 2001). Par contre, nous n'avons pu mettre en évidence une activation dans le cortex pariétal inférieur gauche (BA 40) qui reste un des candidats au stockage de l'information verbale (Awh et coll., 1996 ; Jonides et coll., 1998 ; Ravizza et coll., 2004). Cette absence d'activation pourrait s'expliquer par le fait que la partie dorsale de cette structure soit sensible à la charge mnésique (Ravizza et coll., 2004), et le fait de n'utiliser que trois lettres à retenir pourrait induire une activation peu suffisante. En d'autres termes, ce résultat découle d'un manque de puissance statistique. Cependant, d'autres régions classiquement mises en évidence dans la MT verbale montrent suffisamment d'effets pour être détectées durant le maintien, alors qu'elles se trouvent dans les mêmes conditions statistiques.

Le maintien d'informations spatiales induit une activation répartie dans les deux hémisphères. Dans l'hémisphère gauche, le pattern d'activations comprend le cortex prémoteur (BA 6) et l'AMS (BA 6 ; avec une extension bilatérale), une partie du champ

oculomoteur frontal (BA 9), et la portion dorsale du cortex pariétal inférieur (BA 40). Dans l'hémisphère droit, les activations englobent le sillon temporal supérieur (BA 39), le cortex pariétal supérieur (BA 7), une partie du champ oculomoteur frontal (BA 8), et le sillon central (BA 2, 40 ; avec une extension dans le cortex pariétal inférieur). Un tel pattern d'activation a été mis en évidence dans de nombreuses études (Courtney et coll., 1998 ; Zarahn et coll., 1999 ; Rowe et coll., 2000 ; Zarahn et coll., 2000 ; Glahn et coll., 2002 ; Curtis et coll., 2004). Si le cortex prémoteur et l'AMS sont impliqués dans l'attention spatiale (Courtney et coll., 1996 ; Gitelman et coll., 1999 ; Schubotz et von Cramon, 2001), le sillon temporal supérieur et le champ oculomoteur frontal pourraient intervenir dans le rafraîchissement des informations spatiales par la représentation des mouvements oculomoteurs notamment (Baddeley, 1986 ; Berman et Colby, 2002 ; Curtis, 2006). De nombreux travaux ont montré que cette dernière structure est conjointement activée avec le cortex pariétal supérieur. La persistance du signal dans ces structures durant toute la période de maintien suggère qu'elles servent au maintien des informations spatiales (Courtney et coll., 1998 ; Rowe et coll., 2000 ; Zarahn et coll., 2000 ; Curtis et coll., 2004).

A notre étonnement, nous n'avons pu reproduire les résultats de Prabhakaran et coll. (2000) qui ont mis en évidence une activation des aires préfrontales dorsolatérales droites. Notre pattern d'activation concerne des aires plus postérieures. Afin d'expliquer ces différences, plusieurs hypothèses peuvent être avancées. Un premier argument repose sur le « niveau » des participants. En effet, Prabhakaran et coll. (2000) n'ont probablement inclus que des étudiants de 2nd ou de 3^{ème} cycle, alors que nos sujets sont plus représentatifs de la population normale (le QI moyen de notre groupe est de 96,71). De plus, nous avons inclus un nombre plus conséquent de participants (n = 17) que Prabhakaran et coll. (n = 6). Le manque de puissance statistique de l'étude de Prabhakaran et coll. pourrait expliquer l'absence d'activation dans les régions hippocampiques, mais plus difficilement notre absence d'activation dans le cortex préfrontal dorsolatéral.

Plus probablement, la différence pourrait provenir de la construction du protocole IRMf (bloc vs. événementiel) ou des conditions paramétriques du protocole comportemental (charge mnésique, délais). Prabhakaran et coll. ont utilisé un protocole en « bloc ». Ce type de protocole ne permet pas réellement de dissocier les différentes phases de la MT (encodage, maintien, reconnaissance), contrairement à notre protocole événementiel. Pour ce faire, Prabhakaran et coll. ont eu recours à une procédure astucieuse. Pour chacune des conditions

de binding (B+ et B-), les sujets devaient retenir les informations durant une période de 250 ms ou de 5000 ms. Les auteurs ont alors procédé à une double soustraction, avec la soustraction « 5000 – 250 » pour chaque condition, puis la soustraction des deux conditions. Cette procédure est supposée permettre d'extraire les aires impliquées uniquement dans le maintien. Cependant, Prabhakaran et coll. considèrent d'emblée que la durée de maintien n'a que peu d'incidence sur l'encodage ou la récupération. Or, Speer et coll. (2003) ont montré que l'activité du cortex préfrontal dépend des stratégies mises en oeuvre, et qui diffèrent selon le délai de rétention. Leurs patterns d'activation ne seraient pas spécifiques au maintien. Campo et coll. (2005) ont toutefois contrôlé cet aspect, en ayant recours à la MEG. En se focalisant sur la période de maintien uniquement, les auteurs ont répliqué partiellement les résultats principes de Prabhakaran et coll. (2000) en montrant une activation bilatérale du cortex préfrontal dorsolatéral. Cependant, l'absence d'étude de source rend imprécise toute localisation des signaux. De notre côté, nous n'avons pas obtenu une telle activation.

Prabhakaran et coll. (2000) et Campo et coll. (2005) se basent sur quatre items à retenir, alors que nous n'en avons utilisé que trois. L'activation du cortex préfrontal pourrait alors ne pas refléter le maintien en soi, mais plutôt les fonctions exécutives nécessaires au maintien de charges conséquentes (Rypma et coll., 2002 ; Owen, 2004 ; Narayanan et coll., 2005). Cependant, la mémorisation de quatre items de même nature reste une charge liminaire (Luck et Vogel, 1997 ; Alvarez et Cavanagh, 2004).

Outre la charge plus importante, les études diffèrent également par la durée de la phase de maintien. Dans les deux autres études, la durée de rétention est inférieure à la nôtre (10 secondes pour nous, et respectivement cinq secondes pour Prabhakaran et trois secondes pour Campo). De plus, Campo et coll. n'ont montré une activation dans le cortex préfrontal que durant la phase initiale de rétention (< 1200 ms). Il se pourrait que l'activation du SMH ne se révèle que pour un délai suffisamment long, assurant ainsi le passage des informations entre la MT et la MLT (Kato et coll., 1998 ; Ranganath et coll., 2005 ; Nichols et coll., 2006). La récupération des informations de la MLT vers la MT est également assurée par cette structure (Ranganath et coll., 2004). Cette relation réciproque entre la MT et la MLT est une des caractéristiques essentielles du buffer épisodique (Baddeley, 2000). Cependant, contrairement à la supposition initiale de Baddeley, cette fonction ne serait pas sous-tendue exclusivement par le cortex préfrontal dorsolatéral. Il pourrait permettre le maintien sur de très courtes périodes ou lors de la phase initiale de mémorisation, alors que le SMH servirait lors de délais plus longs.

Pour conclure, le maintien des informations intégrées repose en partie sur le SMH. Une vaste littérature est déjà consacrée à son implication dans la mémorisation à long terme des informations multimodales. Cette étude apporte une preuve supplémentaire de son rôle chez le sujet sain également dans le maintien à court terme. Le SMH pourrait alors avoir une fonction pivot dans le passage des informations intégrées entre la MT et la MLT. L'hypothèse de son implication se renforce également par le fait que son activation n'a été mise en évidence que pour la phase de maintien, et pas pour les phases d'encodage et de récupération. De plus, le maintien de lettres ou de positions spatiales isolées n'a pas conduit à mettre en évidence son activation. Parallèlement au SMH, d'autres structures participent au maintien des informations liées. Elles semblent plutôt impliquées dans des processus annexes et nécessaires au binding (i.e. certaines fonctions exécutives comme le *chunking*, l'attention spatiale) que dans le maintien à proprement parler.

3. Analyse 3b : investigation IRMf du processus de binding en mémoire de travail chez les patients schizophrènes

Cette analyse vise à préciser les bases neuronales sous-tendant le maintien en mémoire de travail (MT) d'informations intégrées chez les patients schizophrènes. A notre connaissance, aucune étude n'a été menée jusqu'à présent sur cette thématique.

Sur le plan comportemental, l'analyse précédente a montré que les sujets sains présentent de performances inférieures pour les items liés (lettres DANS positions, B+) que pour les items séparés (lettres ET positions, B-). En accord avec l'hypothèse d'une atteinte spécifique du processus de binding, les patients schizophrènes devraient présenter une différence entre les deux conditions encore plus importante, avec une altération marquée pour les items liés. En d'autres termes, une interaction significative entre le facteur groupe et le facteur conditions de binding devrait s'observer.

L'analyse effectuée chez le sujet sain (analyse 3a) a montré une participation du lobe temporal médian. C'est un candidat d'autant plus sérieux qu'il est structurellement et fonctionnellement atteint chez les patients schizophrènes (Harrison, 1999, 2004 ; Heckers, 2001).

L'activation de certaines structures, dont le cortex préfrontal dorsolatéral, dépend de la charge mnésique imposée par la tâche. Or, les performances des patients, tout comme les niveaux d'activations, sont inférieurs à ceux des sujets sains (voir Manoach, 2003 pour revue). Nous proposons donc d'utiliser une charge sous-liminaire et de sélectionner les patients selon leurs performances. Ainsi, le nombre d'items à retenir passe de quatre à trois, et les participants (i.e. patients et témoins) ne sont inclus que s'ils obtiennent un score moyen supérieur à 85 % de réponses correctes lors de la sélection. L'absence d'effet du facteur groupe sur les proportions de réponses correctes, ainsi que notre protocole IRMf événementiel, permettront d'exclure l'interprétation d'un déficit général lié à la moindre performance des patients schizophrènes.

3.1. Analyses statistiques

Données comportementales

Le logiciel Statistica 6.0 (Statsoft®) est utilisé pour traiter les proportions moyennes de réponses correctes. Cette variable dépendante a fait l'objet d'analyses de variance (ANOVA) à mesures répétées. Les proportions globales de réponses correctes (i.e. la moyenne des détections correctes, DC et des rejets corrects, RjC) sont analysées en priorité. Lorsque cela s'avère nécessaire, les DC et les RjC sont analysées séparément. Toutes les analyses comprennent systématiquement le facteur « groupe » (témoin, TEM et patient, SZ) comme facteur inter-groupe.

Les comparaisons *post hoc* sont effectuées à l'aide d'un test HSD (*Honestly Significantly Different*) de Tukey.

Dans toutes les analyses, le seuil de significativité statistique retenu est fixé à $\alpha = 0,05$.

Données IRMf

Le prétraitement des données fonctionnelles est identique à celui décrit dans l'étude précédente (cf. description p. 103).

La première analyse repose sur la comparaison des deux conditions expérimentales de binding (B+ et B-). Ces contrastes linéaires de premier niveau sont d'abord effectués pour chacun des sujets, puis sont introduits dans un contraste de second niveau d'analyse afin de réaliser une analyse de groupe (*one sample t-test*) pour chacun des groupes. Le seuil statistique pour cette analyse est fixé à $p < 0,01$ non corrigé pour comparaisons multiples. Ces analyses servent de masque inclusif pour les analyses inter-groupes (*one-way anova*) contrastant les conditions de binding ($p < 0,05$ non corrigé ; 100 voxels). Dans une analyse subséquente, les pics d'activation de chacun des clusters précédemment mis en évidence constituent le centre d'une sphère de 6 mm de diamètre. La variation de la réponse hémodynamique (RH) pour cette sphère est calculée pour chacun des participants, et fait l'objet d'une analyse de variance à mesures répétées groupe x conditions de binding. Une étude de la corrélation avec les performances comportementales est également effectuée. Un

test statistique (modèle de pentes séparées) est appliqué pour déterminer si les courbes de tendance diffèrent d'un groupe à l'autre.

La deuxième analyse repose sur la comparaison des conditions de base (lettres et positions spatiales isolées) avec le niveau de repos, c'est-à-dire basal. Comme précédemment, des masques sont d'abord constitués pour chaque condition et chaque groupe ($p < 0,001$ non corrigé). Le seuil statistique de l'analyse inter-groupe (*one-way anova*) est fixé à $p < 0,01$ non corrigé, avec une taille des clusters de 100 voxels. Ces paramètres sont valables pour les deux conditions.

3.2. Résultats

Un patient a été exclu de l'analyse (comportementale et imagerie). Ses données IRMf présentent des artefacts trop importants liés au mouvement, rendant les données inutilisables.

Données comportementales

Conditions de binding

Le tableau 12 présente les proportions de réponses correctes des sujets sains. Les analyses s'effectuent en plusieurs temps : tout d'abord est considérée la moyenne de l'ensemble de réponses correctes (détectations correctes, DC ; rejets corrects, RjC), pour ensuite analyser séparément les DC et les RjC d'items nouveaux. Enfin, les analyses portent sur la comparaison entre la détection d'éléments nouveaux et la détection d'une recombinaison d'items anciens dans la condition B+ uniquement.

L'analyse des performances globales montre que la proportion de réponses correctes est significativement plus élevée pour la condition B- que pour la condition B+ ($F(1,31) = 51,12$; $p < 0,001$). Elle n'indique aucun effet du facteur « groupe » ($F(1,31) = 0,13$; $p = 0,72$), mais que les deux facteurs tendent à interagir ($F(1,31) = 3,21$; $p = 0,08$). En ne considérant que les DC, l'ANOVA indique que la proportion de DC est globalement plus élevée pour la condition B- que pour la condition B+ ($F(1,31) = 33,07$; $p < 0,001$). Elle n'indique cependant aucun effet du facteur « groupe » ($F(1,31) = 7,00 \times 10^{-5}$; $p = 0,99$), mais une interaction entre ces deux facteurs ($F(1,31) = 4,44$; $p = 0,04$). Le test HSD révèle que les proportions de DC

tendent à être plus élevés en B- qu'en B+ ($p = 0,06$) pour le groupe TEM, mais différent significativement pour le groupe SZ ($p < 0,001$). Aucune différence inter-groupe n'est significative ($p < 0,72$ dans les deux cas). Concernant les RjC, l'analyse des proportions ne montre aucun effet du facteur « groupe » ($F(1,31) = 0,38$; $p = 0,55$), du facteur « condition » ($F(1,31) = 1,07$; $p = 0,31$), ni d'interaction ($F(1,31) = 0,44$; $p = 0,51$). Enfin, l'analyse portant uniquement sur les RjC en B+ indique que les proportions pour les recombinaisons sont significativement inférieures à celles concernant les nouveautés ($F(1,31) = 19,45$; $p < 0,001$). Toutefois, ni l'effet du facteur « groupe » ($F(1,31) = 0,34$; $p = 0,56$), ni l'interaction avec le

	TEM	SZ
Conditions de binding		
<i>DC</i>		
B-	0,83 (0,03)	0,89 (0,03)
B+	0,72 (0,04)	0,67 (0,04)
<i>RjC</i>		
B-	0,90 (0,03)	0,90 (0,02)
B+	nouveautés 0,91 (0,02)	0,94 (0,02)
	recombinaison 0,67 (0,07)	0,70 (0,09)
Conditions de base		
L	0,93 (0,02)	0,96 (0,01)
P	0,81 (0,03)	0,78 (0,03)

Tableau 12 : moyennes (erreur-types) des proportions de réponses correctes pour le groupe témoin (TEM) et le groupe de patients schizophrènes (SZ). La partie supérieure montre les proportions de détections correctes (DC) et des rejets corrects (RjC) pour les conditions séparé (B-) et lié (B+). La partie inférieure montre les proportions de réponses correctes moyennes (DC + RjC) pour les conditions de base, pour lesquelles seules des lettres (L) ou des positions (P) sont à retenir.

facteur « type de distracteurs » ($F(1,31) = 0,01$; $p = 0,93$) ne sont significatifs.

Conditions de base

Les proportions de réponses correctes sont présentées dans le tableau 12. L'ANOVA portant sur la proportion de réponses correctes montre un effet significatif du facteur « conditions de base » ($F(1,31) = 33,99$; $p < 0,001$), mais aucun effet des facteurs « groupe » ($F(1,31) = 0,01$; $p = 0,91$), ni d'interaction ($F(1,31) = 1,52$; $p = 0,23$). Un critère de décision c est calculé pour chaque groupe afin de vérifier d'éventuels biais de réponse en fonction de la nature des items. L'analyse indique que ni le groupe TEM, ni le groupe SZ ne présentent de biais significatif pour les positions spatiales ($t < 1$ dans les deux cas). De plus, aucune différence entre les deux groupes n'est à noter ($t_{31} < 1$). Concernant les lettres, le groupe TEM ne présente aucun biais de réponse ($t_{17} < 1$), contrairement au groupe SZ qui présente un biais pour le « oui » ($t_{16} = -3,18$; $p = 0,006$). Toutefois, le groupe SZ ne diffère pas significativement du groupe TEM ($t_{31} < 1$).

Analyses additionnelles

Les effets éventuels du traitement par neuroleptiques sur les capacités cognitives et intellectuelles des patients sont également vérifiés. Aucune des analyses effectuées ne révèle d'effet significatif du facteur « traitement » (neuroleptiques typiques et atypiques) sur les performances obtenues lors de la tâche de mémoire, des tâches d'empan, ou sur le QI. De plus, aucune corrélation avec la posologie (en dose équivalente de chlorpromazine), ni avec la durée du traitement n'a pu être établie. Ces résultats indiquent que les performances des patients ne sont pas influencées par leur traitement médicamenteux.

Enfin, aucune corrélation n'est établie entre les scores des échelles d'évaluation clinique (i.e. PANSS, SANS, SAPS), et les performances constatées pour la tâche de mémoire, d'empan et pour le QI. La symptomatologie des patients n'a donc que peu d'incidence sur les performances des patients.

Données IRMf

Conditions de binding

Maintien. La figure 15 et le tableau 15a présentent le détail des activations. Le contraste des deux conditions de binding indique deux patterns d'activations différents.

Le maintien d'items liés par rapport aux items séparés conduit à une activation plus importante chez les sujets sains par rapport aux patients dans le gyrus parahippocampique droit et gauche, et dans le noyau lentiforme droit¹⁴.

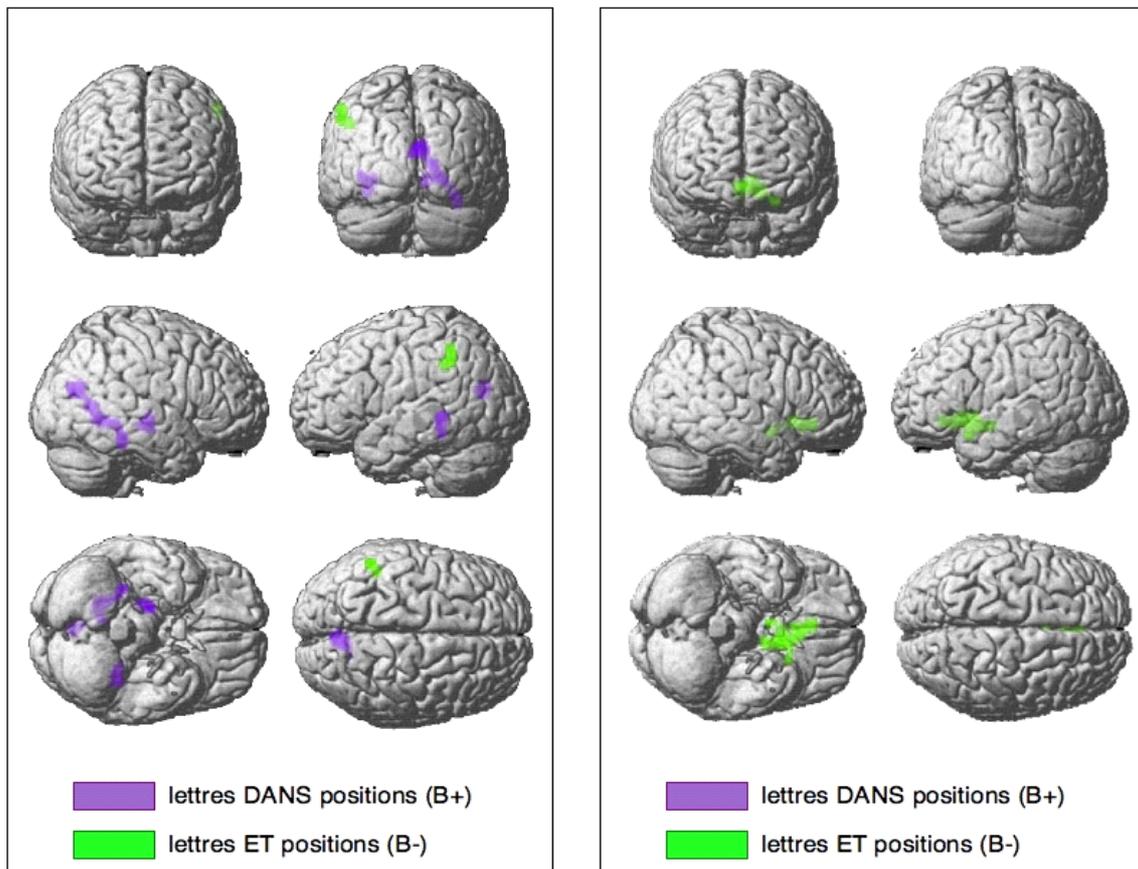


Figure 15 : représentations des activations lors de la phase de maintien. La partie de gauche indique les activations plus importantes chez les sujets sains que chez les patients schizophrènes. La partie de droite indique les activations plus importantes chez les patients schizophrènes que chez les sujets sains.

¹⁴ Avec application d'un masque soustrayant B- à B+ chez les sujets sains.

	contraste	régions cérébrales	BA	score Z	coordonnées stéréotaxiques			taille du cluster (voxels)	volume du cluster (mm3)
					x	y	z		
TEM > SZ	B+ > B-	gyrus parahippocampique (D)	19, 36	4,13	30	-38	-16	454	3632
		putamen – noyau lentiforme (D)	28	4,01	20	-20	-6	100	800
		gyrus parahippocampique (G)	19, 30	3,76	-38	-40	0	125	1000
	B- > B+	lobule pariétal inférieur (G)	40	2,94	-54	-48	40	106	848
SZ > TEM	B- > B+	gyrus cingulaire antérieur (G)	25	3,31	-4	10	-8	485	3880
		Putamen – noyau lentiforme (G)		3,31	-12	-2	-10		
		gyrus cingulaire antérieur (D)	24	3,10	4	32	-8		

Tableau 15.a

	contraste	régions cérébrales	BA	score Z	coordonnées stéréotaxiques			taille du cluster (voxels)	volume du cluster (mm3)
					x	y	z		
TEM > SZ	B+ > B-	gyrus temporal moyen (D)	19, 39	4,32	40	-60	18	111	888

Tableau 15.b

Tableau 15 : localisation des régions cérébrales activées lors de la phase de maintien (a) et de récupération (b). La partie supérieure représente les aires dont l'activation est plus importante chez les sujets sains (TEM) que chez les patients schizophrènes (SZ). Les contrastes s'opèrent entre les items liés (B+) et les items séparés (B-). La partie inférieure représente les activations plus importantes chez les patients, comparativement aux sujets sains. BA, aire de Brodmann ; G, gauche ; D, droit.

Une ANOVA à mesures répétées « groupe » x « conditions de binding » est effectuée pour chaque activation (cf. figure 16). Concernant le gyrus parahippocampique droit, l'analyse n'indique aucun effet du facteur « groupe » ($F(1,31) = 0,037$; $p = 0,85$), ni du facteur « conditions de binding » ($F(1,31) = 0,031$; $p = 0,86$). Elle révèle par contre une interaction « groupe » x « conditions de binding » ($F(1,31) = 15,42$; $p < 0,001$). Le test HSD indique que la réponse hémodynamique (RH) est plus importante en B+ qu'en B- chez les

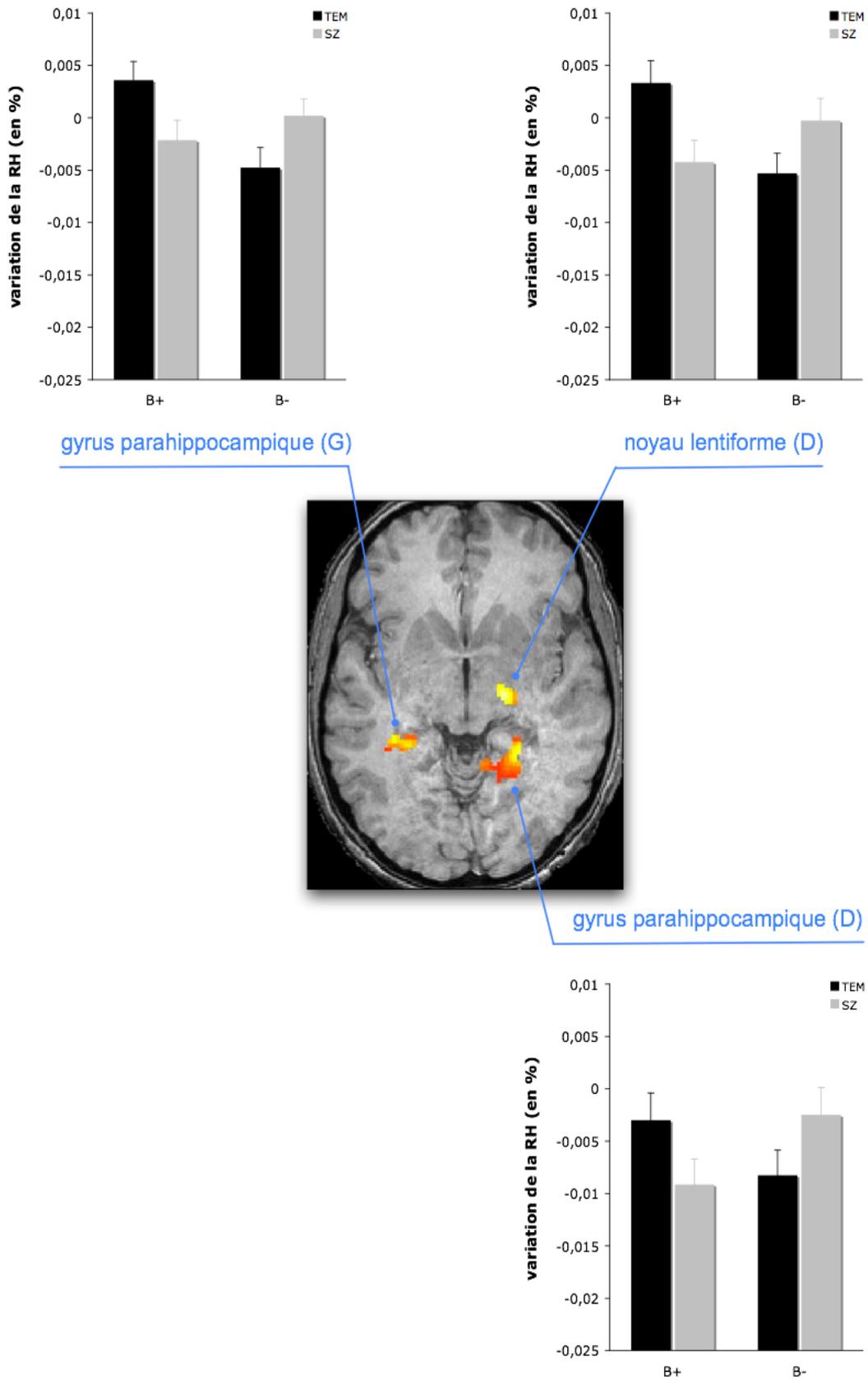


Figure 16: représentation des activations pour le contraste B+ – B- lors de la période de maintien. Ces activations sont plus importantes chez les sujets sains que chez les patients schizophrènes. *G*, gauche ; *D*, droit.

sujets sains ($p = 0,03$), et que cette différence tend à s'inverser chez les patients ($p = 0,06$). Aucune comparaison inter-groupe n'est significative ($p > 0,47$ dans les deux cas).

De façon très similaire pour le noyau lentiforme droit, l'ANOVA ne montre aucun effet du facteur « groupe » ($F(1,31) = 0,82$; $p = 0,37$), ni du facteur « conditions binding » ($F(1,31) = 0,85$; $p = 0,36$). Elle indique une interaction « groupe » x « conditions de binding » ($F(1,31) = 20,84$; $p < 0,001$). Le test HSD montre que la RH est plus importante en B+ qu'en B- chez les sujets sains ($p = 0,002$), et tend à s'inverser chez les patients ($p = 0,07$). Aucune comparaison inter-groupe n'est significative ($p > 0,10$ dans les deux cas).

Enfin, l'analyse de RH dans le gyrus parahippocampique gauche n'indique aucun effet du facteur « groupe » ($F(1,31) = 1,85$; $p = 0,18$), ni du facteur « conditions de binding » ($F(1,35) = 0,10$). L'interaction « groupe » x « conditions de binding » est toutefois significative ($F(1,31) = 18,13$; $p < 0,001$). Le test HSD révèle que la RH est plus importante en B+ qu'en B- chez les sujets sains ($p = 0,01$), alors que l'inverse est constaté chez les patients ($p = 0,05$). Si la RH des deux groupes ne diffère pas pour la condition B- ($p = 0,88$), elle tend à être plus importante pour les sujets sains comparativement aux patients pour la condition B+ ($p = 0,06$). Le groupe de patients ne présente aucune activation statistiquement supérieure aux sujets sains pour ce contraste. Nous avons également voulu vérifier si les performances comportementales sont corrélées aux activations dans les structures préalablement mentionnées (cf. figure 17). Pour ce faire, nous avons corrélé les contrastes pour les données IRMf avec les contrastes comportementaux chez les deux groupes. Concernant les aires activées de façon plus importante pour les items liés, les analyses montrent que les données IRMf sont positivement corrélées aux données comportementales pour le noyau lenticulaire droit ($r = 0,69$; $p = 0,002$), et pour les gyri parahippocampiques gauche et droit (respectivement $r = 0,41$; $p = 0,05$ et $r = 0,51$; $p = 0,02$) chez les sujets sains. Aucune corrélation n'est établie chez les patients, que ce soit pour le noyau lentiforme droit ($r = 0,26$; $p = 0,17$), ou pour le gyrus parahippocampique gauche ($r = 0,26$; $p = 0,17$), avec une tendance à une corrélation négative pour le gyrus parahippocampique droit ($r = -0,37$; $p = 0,08$). Ces corrélations diffèrent statistiquement selon le groupe pour le gyrus parahippocampique droit ($F(1,29) = 3,71$; $p = 0,04$) et pour le noyau lentiforme droit ($F(1,29) = 8,05$; $p = 0,002$), mais pas pour le gyrus hippocampique gauche ($F(1,29) = 2,12$; $p = 0,14$).

Le contraste inverse (B- – B+) indique une activation plus importante uniquement dans le lobule pariétal inférieur gauche. Pour ce même contraste, le groupe de patients

présente un pattern d'activations statistiquement supérieures aux sujets sains dans la portion ventrale du gyrus cingulaire antérieur gauche et droit. Le cluster comprend également le noyau lentiforme du putamen gauche. Les analyses statistiques indiquent systématiquement une interaction « groupe » x « conditions de binding » ($F(1,31) = 13,18$; $p = 0,001$ pour le gyrus cingulaire antérieur gauche ; $F(1,31) = 19,96$; $p = 0,001$ pour le noyau lentiforme gauche ; $F(1,31) = 10,32$; $p = 0,003$ pour le gyrus cingulaire antérieur droit). Pour toutes les analyses, les tests HSD révèlent que les patients présentent systématiquement une activation moins importante pour la condition B+ que pour la condition B- ($p < 0,02$), alors que le groupe témoin présente des activations similaires ($p > 0,39$).

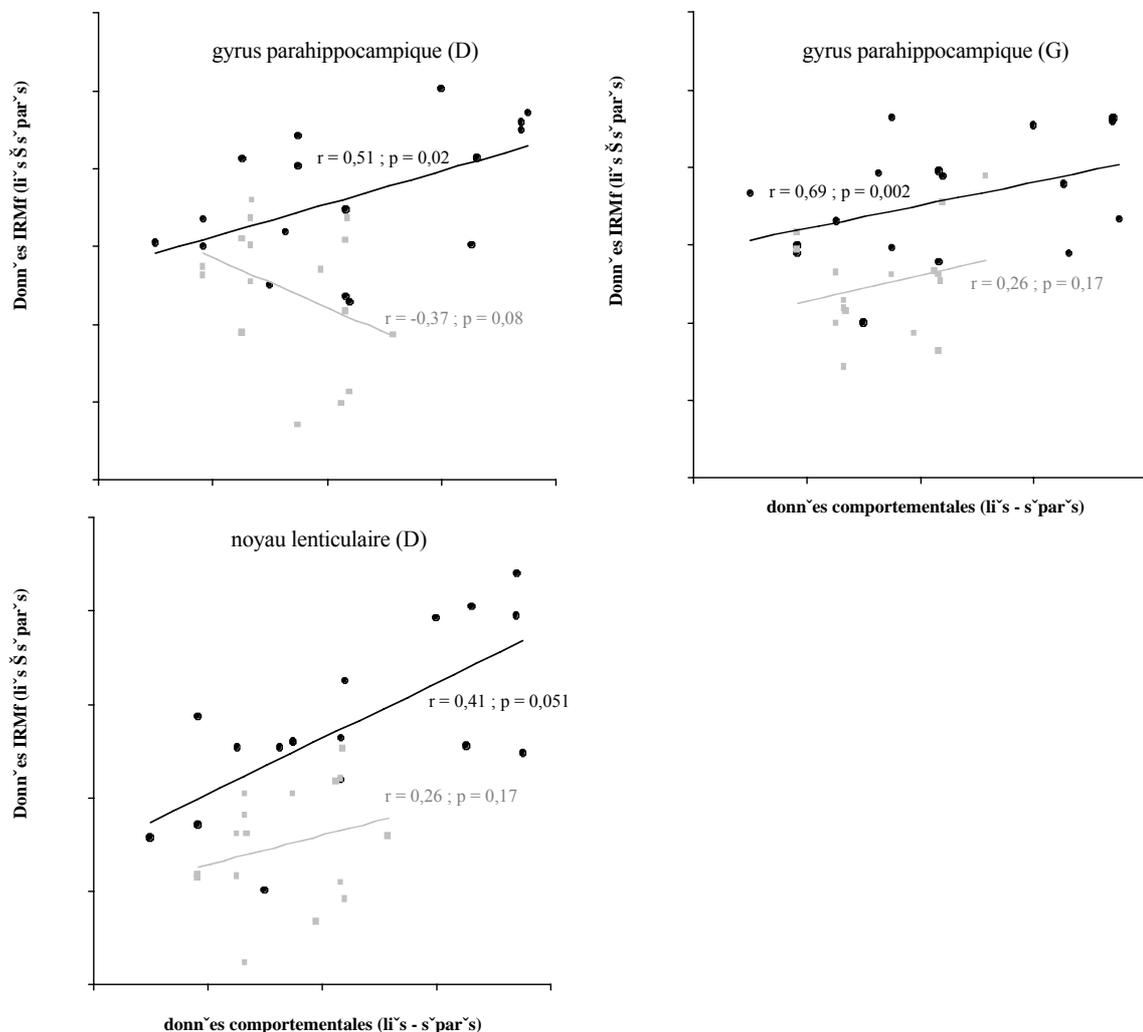


Figure 17 : représentation graphique des corrélations établies entre les données IRMf et les données comportementales en contrastant B+ et B-, pour les sujets sains (●) et les patients schizophrènes (■). G, gauche ; D, droit.

Encodage. Aucun groupe ne présente d'activation statistiquement différente de l'autre groupe, quel que soit le contraste.

Récupération. Seule une activation dans le gyrus temporal moyen est plus importante chez les sujets sains que chez les patients lors du test d'éléments liés par rapport aux éléments séparés (cf. figure 18 et tableau 15b pour les détails de l'activation). Concernant l'analyse des activations plus importantes pour les éléments séparés que pour les éléments liés, les deux groupes présentent des patterns similaires, ne conduisant à aucune activation statistiquement différente. Enfin, aucune analyse n'a révélé d'activations plus importantes chez les patients que chez les sujets sains, quel que soit le contraste des conditions de binding.

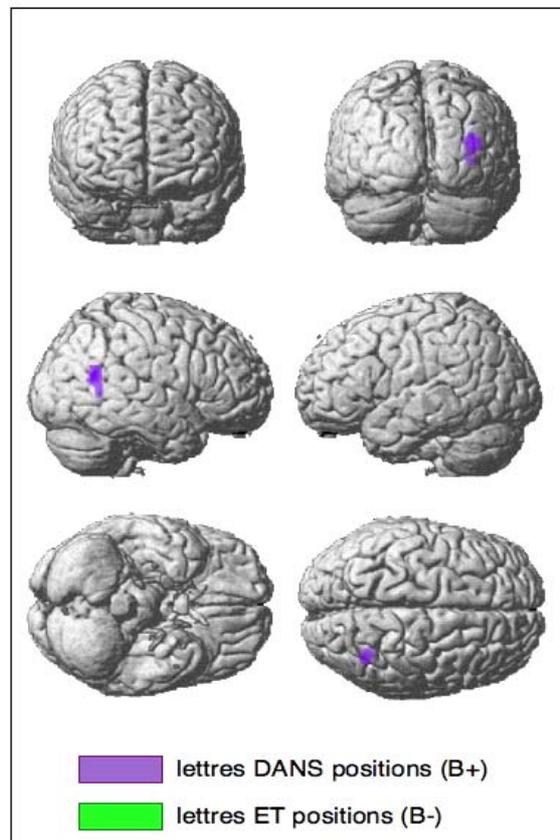


Figure 18 : représentations des activations lors de la phase de récupération. Cette représentation indique les activations plus importantes chez les sujets sains que chez les patients schizophrènes.

Conditions de base

Maintien. Aucune analyse n'a révélé de différence entre les deux groupes pour le maintien des lettres seules et des positions spatiales seules.

3.3. Discussion

Cette expérimentation vise à étudier le maintien en mémoire de travail (MT) d'informations intégrées chez les patients schizophrènes. A notre connaissance, aucune étude n'avait préalablement abordé cette question. Se basant sur la littérature chez le sujet sain et sur l'étude IRMf précédente, nous faisons l'hypothèse que le processus de binding serait soutenu par le cortex préfrontal et/ ou le lobe temporal médian. Cette hypothèse est renforcée par les données ayant pointé des altérations anatomiques et fonctionnelles pour ces deux structures dans la schizophrénie (Harrison, 1999, 2004 ; Zakzanis et Heinrichs, 1999 ; Heckers, 2001 ; Davidson et Heinrichs, 2003).

Données comportementales

La sélection *a priori* des patients schizophrènes a été effectuée de telle sorte qu'ils présentent des performances comportementales similaires aux sujets sains. Tous les participants inclus dans cette étude ont obtenu au minimum 85 % de réponses correctes lors d'un entraînement préalable. Il n'est donc pas surprenant qu'aucune analyse statistique n'ait révélé d'effet du facteur groupe. En somme, les différences des patterns d'activations entre les deux groupes ne pourront s'expliquer comme résultant d'un déficit aspécifique des patients schizophrènes.

L'analyse des détections correctes (DC) indique une interaction entre les facteurs groupe et conditions de binding. Plus précisément, les sujets sains ne présentent qu'une modeste diminution (i.e. une tendance à $p = 0,06$) des performances pour la reconnaissance d'items liés (B+) par rapport aux items séparés (B-), alors que cette différence est nettement plus marquée pour les patients schizophrènes. Cependant, les performances pour ces derniers ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes. La même analyse effectuée sur les proportions de rejets corrects (RjC) ne confirme pas l'interaction obtenue pour les DC. A titre d'information, les mêmes analyses ont été reconduites en incluant un patient

supplémentaire¹⁵. Si l'analyse des RjC ne montre toujours pas d'interaction ($p = 0,54$), celle effectuée sur les DC n'est plus qu'une faible tendance ($p = 0,09$). Ceci souligne la fragilité de notre analyse pour laquelle l'interaction constatée pour les proportions de DC n'est vraisemblablement qu'un artéfact.

A l'instar des sujets sains, les patients montrent de meilleures performances pour la reconnaissance des items que pour la reconnaissance de leur combinaison dans la condition B+, reproduisant ainsi le résultat de l'étude 2. Ce point y est déjà discuté (p. 90), soulignant le fait que les patients schizophrènes n'éprouvent aucune difficulté particulière comparés aux sujets sains à évaluer le lien unissant les informations verbales et spatiales.

Contrairement aux études comportementales, les patients schizophrènes ne présentent aucune difficulté supplémentaire par rapport aux sujets sains pour la reconnaissance des positions spatiales seules. Aucun caractère conservateur (i.e. avec un biais pour le « non ») n'est à noter. Ces meilleures performances pourraient provenir du nombre moins important d'items à retenir (trois au lieu de quatre) contrastant alors avec l'hypothèse que nous avons émise précédemment. En effet, le biais de réponse accompagnant systématiquement les moindres performances spatiales nous fit supposer que les patients schizophrènes présentent des difficultés de discrimination des positions spatiales lors du test. Au vu de ces nouveaux résultats, nous pouvons considérer que les difficultés éprouvées par les patients ne seraient pas exclusives au test de reconnaissance, mais pourraient également provenir d'un déficit de maintien en tant que tel. Néanmoins, il reste envisageable que cette absence de difficulté pour les informations spatiales ne résulte que d'un biais de sélection des patients. Dans une étude préliminaire (non présentée), un déficit pour les informations spatiales a été constaté alors même que seul trois items sont à retenir. L'étude inclut cependant un échantillon plus représentatif que présentement. Quoi qu'il en soit, dans cette étude-ci, les différences entre les patients et les sujets sains ne pourront s'expliquer en terme de déficit général ou de déficit spatial.

¹⁵ Il s'agit du patient exclu car les données IRMf sont trop bruitées. Cependant, ses données comportementales restent tout à fait valides.

Données IRMf

Conformément à notre hypothèse, les patients se distinguent des sujets sains essentiellement lors de la phase de maintien. Aucune différence inter-groupe n'est constatée pour la phase d'encodage, et seule une activation du gyrus temporal moyen (BA 19, 39) différencie le groupe témoin du groupe de patients lors de la récupération des informations liées. De plus, les deux groupes ne diffèrent que pour le maintien des items intégrés et non pour le maintien des items isolés (i.e. lettres et positions spatiales seules). Les analyses de l'activité cérébrale liée au maintien d'informations intégrées révèlent des différences inter-groupes dans le cortex parahippocampique gauche (BA 19, 30) et droit (BA 28), ainsi que dans le noyau lentiforme droit (BA 20, 37). L'hypoactivation constatée chez les patients pourrait provenir de leur difficulté à maintenir de multiples informations de nature différente. Contrairement aux sujets sains, le niveau d'activation n'est pas corrélé aux performances comportementales chez les patients schizophrènes. Cette absence de variation pourrait provenir du fait que le niveau d'activation basal (condition B-) est relativement élevé. En se focalisant sur les structures citées, les activations chez les patients sont plus importantes pour le maintien des items séparés que pour les items liés. Or, seuls ces derniers nécessitent l'implication du système mnésique hippocampique (SMH ; cf. étude précédente). Ainsi, les patients font montre d'un niveau basal important, même au repos (voir Heckers, 2001 pour revue). Dans notre situation, les patients présentent une activation supérieure à celle des sujets sains dans les gyri cingulaires antérieurs pour le maintien des items séparés. Ces derniers nécessitent plus de ressources que des items intégrés (Prabakharan et coll., 2000 ; Campo et coll., 2005), et les activations ne traduisent alors que l'effort accru des patients pour présenter des performances similaires à celles des sujets sains (Glahn et coll., 2005 ; Mendrek et coll., 2005 ; mais voir Jansma et coll., 2004). Il reste intéressant de constater que le niveau d'activité élevé dans les régions du lobe temporal médian diminue lorsqu'elles sont sollicitées, c'est-à-dire lors du maintien d'informations intégrées.

Nous constatons donc une inadéquation entre les données IRMf et les données comportementales chez les patients schizophrènes pour le maintien des informations intégrées. S'ils présentent clairement des activations moindres que les sujets sains dans les cortex parahippocampiques, l'expression comportementale n'est pas aussi marquée. En effet, l'analyse des détections correctes a montré que les patients ont une difficulté plus marquée

que les sujets sains pour reconnaître les items liés que les items séparés. Le test *post hoc* n'a pu mettre en évidence une différence entre les groupes exclusive aux items liés, ce qui aurait clairement exprimé une atteinte spécifique pour ces items. L'hypothèse la plus parcimonieuse (en référence au principe de parcimonie) voudrait que notre protocole ne soit pas suffisamment sensible pour révéler un déficit sur le plan comportemental. Cependant, nos études préalables (études 1 et 2) ont déjà souligné une absence d'altération du processus de binding chez les patients schizophrènes, malgré une charge mnésique plus importante (i.e. quatre items au lieu de trois) et des échantillons de patients schizophrènes moins restrictifs. Il serait donc surprenant que la sensibilité de la tâche comportementale soit en cause.

L'absence de déficit comportemental pourrait provenir du traitement par neuroleptiques des patients qui tendent à améliorer les troubles cognitifs (Keefe et coll., 1999 ; Meltzer et McGurk, 1999 ; Mishara et Goldberg, 2004). Ainsi, certains neuroleptiques atypiques permettent d'atténuer les déficits comportementaux induits par une atteinte de l'hippocampe (He et coll., 2005 ; Martin et coll., 2005). Cependant, ce bénéfice n'a été établi que chez l'animal et ne se limite qu'à certaines molécules et dans des conditions précises. Il n'existe donc aucune généralisation possible à l'ensemble des neuroleptiques. Dans notre étude, nous n'avons constaté aucune différence entre les patients selon la nature de leur traitement (typique et atypique). De plus, il n'y a aucune corrélation entre la posologie et les performances comportementales. Il est donc peu probable que le traitement par neuroleptiques puisse expliquer l'inadéquation entre le niveau comportemental et le niveau neuronal.

Il pourrait donc être suggéré que l'absence d'expression d'un déficit du processus de binding en MT soit assurée par un mécanisme de compensation n'impliquant pas le cortex parahippocampique, mais d'autres structures. Amaral et Witter (2000) suggèrent une organisation hiérarchique des différents processus d'intégration. Les cortex temporaux médians (i.e. les cortex parahippocampique, périrhinal, entorhinal) réaliseraient une intégration préalable des informations pour ensuite les transmettre à l'hippocampe. Ce modèle présente l'avantage d'offrir plusieurs structures assurant la même fonction d'intégration. Le binding serait préservé chez les patients par le recours au cortex périrhinal et au cortex entorhinal, alors que les sujets sains requièrent en plus le cortex parahippocampique. Cette hypothèse reste toutefois des plus spéculatives.

L'altération du gyrus parahippocampique n'est pas strictement établie dans la schizophrénie. Par exemple, Suzuki et coll. (2005) et Takahashi et coll. (2006) ont montré une préservation du volume de la substance grise (mais voir Shenton et coll., 2001). De façon plus marquée, Ardekani et coll. (2003) ont mis en évidence une réduction bilatérale de l'anisotropie dans cette structure, traduisant une altération de la substance blanche. Ce ne serait pas le gyrus parahippocampique à proprement parler qui serait altéré, mais plutôt sa connectivité avec d'autres structures, dont celles appartenant au SMH. Dans le cadre de cette hypothèse, le maintien des informations intégrées chez les patients serait assuré par le même réseau que celui des sujets sains, même si les connexions avec les autres structures du SMH peuvent être atteintes. Les patients auraient ainsi recours au même réseau dont le fonctionnement serait modifié. Dans ce cas de figure, l'utilisation de l'IRMf serait inadaptée et le recours à l'étude de la connectivité fonctionnelle, tout comme l'étude des synchronies, s'imposerait. Les deux hypothèses, une reposant sur l'atteinte de la substance grise et l'autre sur l'atteinte de la substance blanche, ne sont pas exclusives l'une de l'autre.

En résumé, cette étude IRMf a montré que les patients se distinguent des sujets sains essentiellement lors du maintien des informations intégrées. Aucune différence majeure n'a été constatée pour l'encodage ou la récupération des items liés, ni même pour le maintien des items isolés excluant la possibilité d'une atteinte plus générale. Lors du maintien des informations intégrées, les patients présentent un hypofonctionnement du SMH. Cependant, l'expression comportementale de cet hypofonctionnement n'est pas clairement établie puisque les patients ne montrent pas d'atteinte spécifique pour les items liés. Devant cette inadéquation, il peut être suggéré que les patients ont recours à un mécanisme de compensation, dont la nature reste à découvrir.

Discussion générale

Le binding est défini comme le processus permettant de lier les différents éléments d'une entité (e.g. objets, scène visuelle, événement, idées...). Il est essentiel à la construction des représentations cohérentes du monde extérieur. En ce sens, toute perturbation du binding peut conduire à de mauvaises associations entre des stimuli, des percepts, des idées... et amener à une construction altérée de la réalité. Ceci pourrait apparaître comme une reformulation cognitive de certains symptômes primaires de la schizophrénie (Bleuler, 1911). Au sein de notre laboratoire, l'intérêt du binding dans la schizophrénie a d'abord été souligné dans la mémoire épisodique (Danion et coll., 1999), puis s'est étendu à la mémoire de travail (Burglen et coll., 2004). Cette thèse s'inscrit dans la continuité des travaux préalables, et vise à décrire plus précisément les soubassements cognitifs et neuronaux du processus de binding en mémoire de travail (MT). La plupart de nos résultats ayant été discutés indépendamment, nous proposons d'en tirer une conclusion générale reprenant quelques points importants. Nous précisons d'abord les apports de nos études sur le plan de la psychologie cognitive, puis de la neuropsychologie cognitive. Nos conclusions sont également étendues à un champ plus vaste afin de proposer un modèle théorique de travail.

1. Apports en psychologie cognitive

Une approche en psychologie cognitive a été menée en raison d'un manque de consensus dans la littérature (Gold et coll., 2003 ; Burglen et coll., 2004). Ces études ont évalué le binding en comparant directement les items bimodaux liés aux items unimodaux isolés. Cependant, les items liés comportent deux fois plus d'informations que les items isolés, rendant délicate toute interprétation des résultats. La dégradation des performances chez les patients schizophrènes pour les items intégrés peut alors être interprétée comme une atteinte spécifique du processus de binding, tout comme un effet aspécifique lié à la difficulté de retenir et d'évaluer plus d'informations pour les items liés (Mitchell et coll., 2000 ; Burglen et coll., 2004). Ce facteur est contrôlé dans le protocole de Prabhakaran et coll. (2000), que nous avons adapté à l'étude du processus de binding chez les patients schizophrènes (études 1 et 3). En pratique, le binding est évalué en comparant deux conditions comportant le même nombre d'informations. Les deux conditions se différencient cependant selon la présence (B+) ou non (B-) d'un lien entre les informations verbales et spatiales. Aucune de nos analyses n'a montré que les patients se distinguent des sujets sains

spécifiquement pour les items liés. Une telle différence aurait clairement indiqué que les patients présentent une altération du maintien des informations intégrées. Il reste concevable que l'étude 1 ne soit pas suffisamment sensible pour tester directement le lien entre les items. En effet, la manipulation de la congruence entre les items de test et ceux à retenir pourrait conduire à l'utilisation de stratégies ne se fondant pas seulement sur la rétention du lien. Certains participants pourraient très bien se baser sur la familiarité des items pour répondre. Nous avons préféré utiliser une méthodologie plus drastique dans l'étude 3. Elle se rapproche ainsi de celle mise en place par Burglen et coll. (2004), en amenant les participants à considérer le lien entre les informations élémentaires. De plus, elle comporte le même nombre d'items à retenir (en l'occurrence trois). Malgré cela, les analyses des conditions de binding n'ont pas révélé de diminution des performances portant exclusivement sur les items liés chez les patients schizophrènes. Les patients présentent une difficulté plus nette que les sujets sains à évaluer le lien entre des items liés que les items eux-mêmes lorsqu'ils sont séparés, sans toutefois que cette difficulté soit spécifique aux items liés. Considérés ensemble, il est probable que les résultats de Burglen et ses collègues ne soient que le reflet d'un effet aspécifique dû à la difficulté, plutôt que d'un déficit propre au processus de binding.

Si nos analyses n'ont pu mettre en évidence une atteinte spécifique des informations intégrées, les patients présentent des performances globalement inférieures à celles des sujets sains (études 1 et 2). Un tel résultat pourrait refléter un déficit général de MT. Lorsque les informations élémentaires (i.e. verbales et spatiales) sont présentées isolément, les performances des patients sont identiques à celles des sujets sains pour la reconnaissance des lettres. Les patients schizophrènes n'éprouvent donc aucune difficulté particulière pour traiter des informations phonologiques simples (Park et Holzman, 1992 ; Clare et coll., 1993 ; Salamé et coll., 1998 ; Cohen et coll., 1999a ; Rushe et coll., 1999 ; Elvevag et coll. 2002). Nos analyses indiquent toutefois que les patients présentent un déficit marqué pour les informations spatiales. Ce déficit a été d'ailleurs largement constaté dans la littérature (Park et Holzman, 1992, 1993 ; Fleming et coll., 1997 ; Spindler et coll., 1997 ; Park et coll., 1999 ; Tek et coll., 2002). Il pourrait être suffisamment accentué pour masquer des atteintes plus subtiles comme l'altération du processus de binding. Des analyses additionnelles ont alors été effectuées en prenant en compte la difficulté des patients à traiter les informations spatiales. A cette fin, le groupe des patients schizophrènes a été dichotomisé sur la base des proportions médianes de réponses correctes pour les positions spatiales (étude 1), ou sur la base des scores

médians de l'indice c pour les items spatiaux (étude 2). Ainsi, les patients les plus performants (i.e. sans difficulté pour les items spatiaux) montrent des performances tout à fait comparables aux sujets sains, même pour le traitement des informations intégrées. À l'inverse, les patients les moins performants font montre de performances globalement inférieures aux deux autres groupes (i.e. sujets sains et patients performants), sans qu'une difficulté particulière ne soit notée pour les items liés. Le déficit spatial est donc suffisamment conséquent pour perturber les performances globales des patients schizophrènes, sans affecter spécifiquement le processus de binding.

La littérature distingue classiquement plusieurs formes de binding¹⁶. Le *feature binding* relève des champs perceptif et attentionnel et permet de lier les différentes dimensions d'un même objet (couleur, forme, orientation, localisation...). Il est soumis aux règles de la Gestalt, et dépend notamment de la proximité spatiale des éléments à lier, ainsi que de la connectivité établie entre les éléments (Xu, 2005). Dans le cadre de la schizophrénie, une préservation du binding a déjà été établie au niveau perceptif (Carr et coll., 1998a ; Carr et coll., 1998b ; Giersch et Rhein, 2006), dont l'extension à la mémoire à court terme a été faite par Gold et coll. (2003). L'étude 1 confirme ces résultats en montrant que les patients ont un bénéfice comparable aux sujets sains pour retenir des informations liées plutôt que séparées. Ce type de binding est donc indépendant de la nature des stimuli élémentaires à retenir et des délais de présentation et de rétention. De plus, les études 2 et 3 ont mis en évidence une dissociation entre le traitement du lien et le traitement des items. Les patients n'ont aucune difficulté particulière pour évaluer le lien entre les items.

L'étude du binding en mémoire épisodique (ME) dans la schizophrénie a mis en évidence une altération plus marquée (Rizzo et coll., 1996 ; Danion et coll., 1999 ; Gold et coll. 2004 ; Waters et coll., 2004 ; Lepage et coll., 2005). Il s'agit d'une forme plus cognitive de binding¹⁷, s'opérant sur des objets préalablement intégrés au niveau perceptif. Il permet l'intégration de plusieurs objets en un vaste ensemble cohérent ou l'intégration des événements dans leur contexte d'occurrence pour aboutir à la représentation mnésique complexe d'épisodes. La difficulté des patients à élaborer de telles représentations aboutirait à

¹⁶ Plusieurs auteurs s'appuient sur la distinction entre *feature binding* et *relational binding* sans qu'aucune démonstration expérimentale n'ait jamais été fournie. De plus, la dénomination *feature binding* est souvent utilisée pour un binding objet – localisation, alors même que le terme *location binding* serait plus adéquate. Néanmoins, par souci d'homogénéité, nous utiliserons le terme usuel de *feature binding*.

¹⁷ Cette forme de binding est également appelée *relational binding*.

la création de représentations partielles, voire erronées. Une dissociation apparaît donc entre les représentations intégrées maintenues en MT, et celles issues de la ME. Baddeley (Baddeley, 2000 ; Baddeley, 2003) propose que la nouvelle composante de son modèle, le buffer épisodique, soit une interface entre la MT et la ME. Ainsi, ce buffer serait épisodique en permettant le stockage et le maintien d'épisodes nouveaux (créés sous la supervision de l'administrateur central), en liant les informations en *chunks*, et les *chunks* en épisodes (Rossi-Arnaud et coll., 2005). Des épisodes anciens issus de la ME peuvent également y être temporairement maintenus, avec récupération consciente effectuée par l'administrateur central. Nous proposons que la première étape nécessaire à la création d'un épisode (i.e. l'élaboration de *chunks*) soit effective chez les patients schizophrènes. Cette conclusion contraste avec l'intégration en mémoire épisodique (ME) conduisant à l'élaboration des *chunks* en épisodes. De nombreuses études décrivent systématiquement un déficit (Rizzo et coll., 1996 ; Danion et coll., 1999 ; Waters et coll., 2004 ; Lepage et coll., 2005), suggérant ainsi une altération du processus permettant de relier les informations à leur source, c'est-à-dire d'être intégrées dans un contexte spatio-temporel précis. Cette perturbation de l'inscription contextuelle des informations a été fréquemment décrite chez les patients schizophrènes (voir Hemsley, 2005 pour revue). Considérées dans leur ensemble, nos études et celles de la littérature nous permettent de formuler deux hypothèses : (1) une dissociation des processus successifs d'intégration, avec une préservation de la création de *chunks* mais une altération de la « contextualisation » des *chunks* en épisodes ; (2) une altération de la consolidation en ME et de la récupération des représentations intégrées. Ces deux hypothèses ne sont pas exclusives l'une de l'autre. Enfin, il est envisageable que l'atteinte non spécifique du binding ait des répercussions en MLT, entraînant une diminution des performances globales.

2. Apports en neuropsychologie cognitive

Une approche en imagerie a été menée en parallèle des études en psychologie cognitive. L'étude en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) vise à préciser les bases neuronales du maintien des informations intégrées en MT. A notre connaissance, cette investigation n'a jamais été effectuée dans la schizophrénie.

Nous avons adapté le protocole de l'étude 1 à l'étude en IRMf. En pratique, le nombre d'items à retenir a été réduit à trois. De plus, une sélection préalable des participants a été entreprise. Seuls les participants obtenant un score de réponses correctes au moins égal à 85 % ont été retenus. Ensemble, ces deux mesures visent à éviter que les différences d'activations puissent être interprétées en termes de performances globalement moindres des patients schizophrènes. Enfin, comme précisé précédemment, il est demandé aux participants de considérer les recombinaisons d'items liés comme des distracteurs.

Une première analyse a d'abord été menée chez les sujets sains (analyse 3a). Sur le plan comportemental, les sujets sains présentent de meilleures performances pour les items séparés que liés. Le maintien de ce dernier est sous-tendu par un ensemble de structures cérébrales. Le pattern d'activation comprend notamment les cortex parahippocampiques. Leur activation est spécifique au maintien des informations intégrées, et non à leur encodage ou récupération. De plus, le maintien des informations isolées ne s'accompagne pas de l'activation des gyri parahippocampiques. Le pattern d'activations comprend également d'autres structures probablement impliquées dans les stratégies d'encodage (le précinéus droit et le gyrus fusiforme postérieur droit) ou dans l'attention spatiale (le cortex prémoteur, l'aire motrice supplémentaire et le noyau lentiforme droits). Le rôle exact de ces processus dans le binding reste à définir.

En étendant nos analyses aux patients schizophrènes (analyse 3b), nous avons constaté que les patients se distinguent essentiellement des sujets sains lors du maintien des informations intégrées. Il s'accompagne d'un hypofonctionnement des cortex parahippocampiques dont l'expression comportementale n'est pas aussi prononcée. Les patients ont une difficulté plus marquée que les sujets sains pour reconnaître les items liés que les items séparés, sans toutefois qu'une altération spécifique des items liés distingue les deux groupes. D'aucuns pourraient arguer que la tâche comportementale n'est pas suffisamment sensible. Pourtant, une absence d'atteinte spécifique du processus de binding chez les patients schizophrènes a déjà été confirmée dans nos études précédentes, malgré une charge mnésique plus importante et des échantillons de patients schizophrènes moins restrictifs. L'existence d'un circuit de compensation pourrait alors être suggéré, dont la nature reste des plus hypothétiques.

Nos travaux en IRMf accordent une place centrale au gyrus parahippocampique dans le binding. Cette structure appartient au système mnésique hippocampique (SMH) qui comprend l'hippocampique, ainsi que les cortex environnants (i.e. le cortex parahippocampique, périrhinal, et entorhinal). Lavanex et Amaral (2000) ont suggéré une organisation hiérarchique des différents processus d'intégration, qui reprendrait l'organisation anatomique du lobe temporal médian (voir Amaral et Witter, 1989 ; Burwell et Amaral, 1998 ; Lavanex et Amaral, 2000 pour l'organisation anatomique). La majorité des afférences provenant des cortex associatifs (frontal, temporal et pariétal) passent par les cortex périrhinal et parahippocampique, qui se projettent ensuite vers le cortex entorhinal. Une faible portion des afférences passe directement par le cortex entorhinal. Ce cortex représente la porte principale d'entrée et de sortie de l'hippocampe (champs amoniques et gyrus denté). Reprenant les hypothèses avancées sur la base de nos données comportementales, nous pouvons suggérer que : i) les cortex temporaux médians (i.e. le cortex périrhinal, entorhinal et parahippocampique) assureraient l'intégration des informations élémentaires en *chunks* (Bucci et coll., 2000 ; Bussey et coll., 2002 ; Buckmaster et coll., 2004 ; Buckley, 2005 ; Sommer et coll., 2005). L'hippocampe réaliserait alors une intégration plus avancée, en inscrivant les représentations dans un contexte spatial et temporel (Phillips et LeDoux, 1994 ; Anagnostaras et coll., 1999 ; Luck et coll., 2003 ; Buckley, 2005) ; ii) la consolidation et la récupération d'informations liées en mémoire épisodique impliquent plus particulièrement l'hippocampe (Davachi et Wagner, 2002 ; Heckers et coll., 2004b ; Achim et Lepage, 2005).

Dans le cadre des mémoires relationnelles, de nombreuses études ont montré que le SMH présente des co-activations fréquentes avec le cortex préfrontal dorsolatéral et avec le cortex pariétal (Acuna et coll., 2002 ; Heckers et coll., 2004a ; Achim et coll., 2005 ; Sommer et coll., 2005), dénotant leur indépendance par rapport à la procédure expérimentale et de la nature des informations. Jusqu'à présent, leur organisation fonctionnelle ne concernait que la mémoire à long terme (MLT), dont les processus d'encodage et de récupération essentiellement (voir Simons et Spiers, 2003 pour une revue sur les fonctions préfrontales et temporales). Même si sa subdivision anatomique (supérieur/ inférieur, médian/ latéral) reste à affiner, le cortex pariétal serait impliqué dans le stockage de représentations intégrées, aussi bien que dans les processus attentionnels ou les processus de prise de décisions (Platt et Glimcher, 1999 ; Behrmann et coll., 2004 ; Ongur et coll., 2006).

En considérant le SMH comme point central, nous proposons d'étendre ce réseau à la MT (cf. figure 19). Il est intéressant de noter que ces mêmes structures ont été identifiées dans le binding en MT (Prabakaran et coll., 2000 ; Mitchell et coll., 2000 ; Shafritz et coll., 2002 ; Campo et coll., 2005). Cependant, l'activation conjointe n'a jamais été observée. Selon l'exigence de la tâche, le SMH assurerait l'intégration des informations selon plusieurs niveaux (i.e. *chunks* ou épisodes). Cette intégration s'effectuerait en coopération avec le cortex préfrontal, requis pour l'organisation des informations et les stratégies d'encodage (Bor et coll., 2001 ; Bor et coll., 2003 ; Speer et coll., 2003). Les représentations intégrées sont

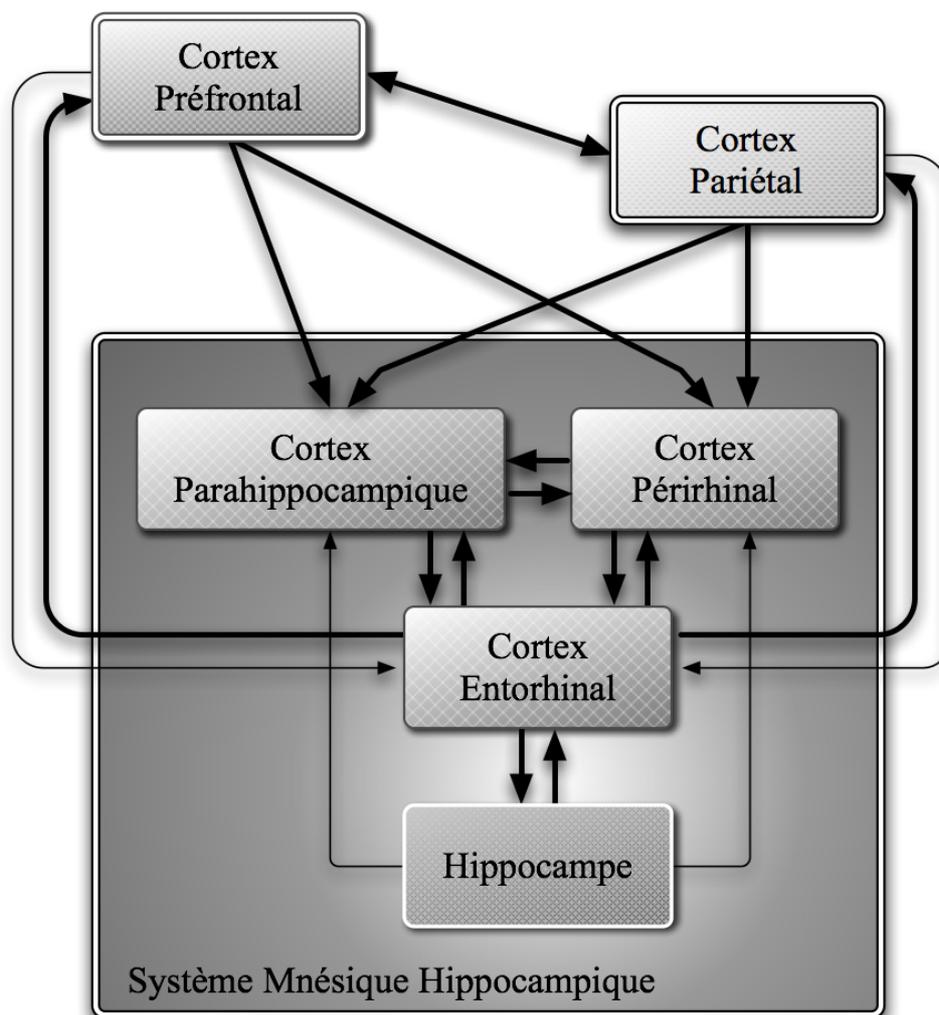


Figure 19 : représentation schématique du réseau fronto-pariéto-hippocampique dans notre modèle. Le système mnésique hippocampique est dissocié en deux niveaux d'intégration. Un premier niveau intègre les informations élémentaires en *chunks*, et repose sur les cortex temporaux médians. Le deuxième niveau intègre les *chunks* en épisodes, et se base sur l'hippocampe.

ensuite maintenues pour un court délai au niveau du SMH. Lors de la consolidation à long terme, elles sont alors stockées dans les cortex associatifs, dont le cortex pariétal. Lors de leur récupération, les représentations sont maintenues dans le SMH. La récupération s'effectue sous la supervision du cortex préfrontal (Conway et Haque, 1999; Dobbins et coll., 2002). Le SMH se voit donc attribuer une fonction d'intégration, mais également une fonction assurant la transition des représentations entre deux systèmes mnésiques. L'activité neuronale de ce réseau se coordonnerait grâce aux synchronies. Les processus d'intégration s'effectueraient par les synchronies dans la bande γ (Buzsaki et Draguhn, 2004 ; Axmacher et coll., 2006). Une fois l'intégration effectuée, la transition des informations entre la MT et la MLT serait soutenue par l'activité θ hippocampique et entorhinale uniquement (Tesche et Karhu, 2000 ; Bastiaansen et Hagoort, 2003 ; Fransen, 2005), ou par les interactions entre les oscillations θ et γ (Axmacher et coll., 2006). A notre connaissance, peu d'études ont été menées jusqu'à présent sur le maintien des informations intégrées en MT et en MLT. Le rôle des synchronies reste donc à préciser.

Notre modèle, basé sur le réseau fronto-pariéto-temporal, trouve tout son intérêt dans la schizophrénie. En effet, le traitement des informations contextuelles s'accompagne d'une activation moindre dans l'hippocampe et dans le cortex préfrontal dorsolatéral chez les patients (MacDonald, III et Carter, 2003 ; Weiss et coll., 2003), alors que la perturbation de l'encodage et la récupération des informations relationnelles en ME est liée à un hypofonctionnement du cortex préfrontal, de l'hippocampe et du cortex pariétal (Lepage et coll., 2005 ; Ongur et coll., 2006). Cependant, la nature de l'atteinte physiopathologique reste incertaine. Elle pourrait résulter d'atteintes de la substance grise localisées dans les trois structures sus-citées (cf. aspects anatomiques et fonctionnels p. 28) dont les altérations induiraient un hypofonctionnement. Les perturbations du réseau fronto-pariéto-temporal pourraient être plus subtiles et résideraient dans un trouble de la connectivité fonctionnelle (Foucher et coll., 2006). Dans ce cas, la pathologie pourrait provenir d'un trouble des synchronies γ et θ (Herrmann et Demiralp, 2005 ; Schmiedt et coll., 2005 ; Light et coll., 2006 ; voir Lee et coll., 2003 pour revue). Or, ces synchronies ont un rôle important dans les mécanismes cellulaires d'apprentissage et de mémoire (i.e. la potentialisation/ dépression à long terme). Le système dopaminergique, via les récepteurs *D₁-like*, assure une modulation de ces mécanismes au niveau de l'hippocampe et des connexions hippocampo-préfrontales (Otmakhova et Lisman, 1996 ; Kusuki et coll., 1997 ; Gurden et coll., 1999 ; Gurden et coll.,

2000 ; Yang et coll., 2002 ; Ishikawa et coll., 2005 ; Lemon et Manahan-Vaughan, 2006). Ainsi, la perturbation des systèmes de neurotransmissions dopaminergique et glutamatergique (cf. aspects neurochimiques p. 23) dans la schizophrénie pourrait contribuer à l'altération des synchronies γ et θ . En l'état actuel des connaissances, l'articulation entre ces différents niveaux étiologiques reste des plus conjecturales.

Enfin, nous n'excluons pas non plus la possibilité d'une atteinte de la connectivité anatomique comme facteur physiopathologique, avec une atteinte des projections longues distances (Foucher et Luck, 2006).

L'inscription de ce travail de thèse dans un projet plus vaste ouvre des perspectives à court et moyen terme. En parallèle de cette approche localisationniste du réseau neuronal impliqué dans le maintien en MT des informations intégrées, des investigations sur la connectivité fonctionnelle de ce réseau seront menées. Elles se baseront sur l'étude de la connectivité fonctionnelle en IRMf dans une moindre mesure, mais surtout sur la magnétoencéphalographie (MEG) et l'électroencéphalographie (EEG). L'absence de déficit comportemental chez les patients schizophrènes peut suggérer un mécanisme de compensation que l'effet BOLD ne peut révéler. L'investigation en MEG/ EEG permettra de vérifier si le binding pourrait reposer sur les synchronies dans la bande γ (hypothèse du binding dynamique). A notre connaissance, aucune étude n'a été consacrée à cette thématique. Enfin, des études de la connectivité anatomique seront menées très prochainement grâce à la technique d'imagerie par tenseur de diffusion. Nous comptons nous focaliser aussi bien sur la connectivité locale dans le SMH, le cortex préfrontal et pariétal, que sur les connexions longues distance reliant ces structures. La mise en relation de différents niveaux d'analyse (i.e. cognitif, physiologique, et anatomique) devrait aboutir à une meilleure connaissance de la physiopathologie de la schizophrénie. A terme, ces travaux devraient guider de façon rationnelle l'élaboration de nouvelles thérapeutiques de la schizophrénie.

Références bibliographiques

- A -

- Abi-Dargham A, Laruelle M (2005) Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies. *Eur Psychiatry* 20: 15-27.
- Achim AM, Lepage M (2005) Neural correlates of memory for items and for associations: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Cogn Neurosci* 17: 652-667.
- Acuna BD, Eliassen JC, Donoghue JP, Sanes JN (2002) Frontal and parietal lobe activation during transitive inference in humans. *Cereb Cortex* 12: 1312-1321.
- Agartz I, Andersson JL, Skare S (2001) Abnormal brain white matter in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport* 12: 2251-2254.
- Akil M, Lewis DA (1997) Cytoarchitecture of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154: 1010-1012.
- Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS (1999) Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 156: 1358-1366.
- Altshuler LL, Casanova MF, Goldberg TE, Kleinman JE (1990) The hippocampus and parahippocampus in schizophrenia, suicide, and control brains. *Arch Gen Psychiatry* 47: 1029-1034.
- Alvarez GA, Cavanagh P (2004) The Capacity of Visual Short-Term Memory Is Set Both by Visual Information Load and by Number of Objects. *Psychol Sc* 15: 106-111.
- Amaral DG, Witter MP (1989) The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience* 31: 571-591.
- American Psychiatric Association (2000) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV TR*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Anagnostaras SG, Maren S, Fanselow MS (1999) Temporally graded retrograde amnesia of contextual fear after hippocampal damage in rats: within-subjects examination. *J Neurosci* 19: 1106-1114.
- Arango C, Breier A, McMahon R, Carpenter WT, Jr., Buchanan RW (2003) The relationship of clozapine and haloperidol treatment response to prefrontal, hippocampal, and caudate brain volumes. *Am J Psychiatry* 160: 1421-1427.
- Ardekani BA, Nierenberg J, Hoptman MJ, Javitt DC, Lim KO (2003) MRI study of white matter diffusion anisotropy in schizophrenia. *Neuroreport* 14: 2025-2029.
- Arnold SE, Franz BR, Gur RC, Gur RE, Shapiro RM, Moberg PJ, Trojanowski JQ (1995) Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. *Am J Psychiatry* 152: 738-748.
- Arnold SE, Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR (1991) Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 48: 625-632.
- Arora RC, Meltzer HY (1991) Serotonin₂ (5-HT₂) receptor binding in the frontal cortex of schizophrenic patients. *J Neural Transm Gen Sect* 85: 19-29.
- Ashby FG, Prinzmetal W, Ivry R, Maddox WT (1996) A formal theory of feature binding in object perception. *Psychol Rev* 103: 165-192.

Atkinson RC, Shiffrin RM (1968) Human Memory: a proposed system and its control processes. In: *The Psychology of learning and motivation: advances in research and theory* (Spence KW, ed), N.Y.: Academic Press.

Awh E, Jonides J, Smith EE, Schumacher EH, Koeppel RA, Katz S (1996) Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory: Evidence from positron emission tomography. *Psychol Sc* 7: 25-31.

Axmacher N, Mormann F, Fernandez G, Elger CE, Fell J (2006) Memory formation by neuronal synchronization. *Brain Res Brain Res Rev* 52: 170-182.

- B -

Baddeley A (1996a) The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 13468-13472.

Baddeley AD (1966) Short-term memory for word sequences as a function of acoustic, semantic and formal similarity. *Quart J Exp Psychol* 18: 362-365.

Baddeley AD (1986) *Working Memory*. Oxford: Oxford University Press.

Baddeley AD (1996b) Exploring the central executive. *Quart J Exp Psychol A -Hum Exp Psychol* 49: 5-28.

Baddeley AD (2000) The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 4: 417-423.

Baddeley AD (2003) Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience* 4: 829-839.

Baddeley AD, Andrade J (2000) Working memory and the vividness of imagery. *J Exp Psychol Gen* 129: 126-145.

Baddeley AD, Bressi S, Della Sala S, Logie RH, Spinnler H (1991) The decline of working memory in Alzheimer's disease. *Brain* 114: 2521-2542.

Baddeley AD, Hitch G (1993) The recency effect: implicit learning with explicit retrieval? *Mem Cognit* 21: 146-155.

Baddeley AD, Hitch GJ (1974) Working memory. In: *The Psychology of Learning and Motivation: advances in research and theory* (Bower G, ed), pp 47-90. New York: Academic Press.

Baddeley AD, Hitch GJ (1977) Recency reexamined. In: *Attention and Performance* (Dornic S, ed), pp 647-667. Hillsdale, N.J.: Erlbaum.

Baddeley AD, Thomson N, Buchanan M (1975) Word Length and the structure of Short- Term memory. *J Verb Learn Verb Behav* 14: 575-589.

Baddeley AD, Vallar G, Wilson BA (1987) Sentence comprehension and phonological memory: some neuropsychological evidence. (Coltheart M, ed), pp 509-529. London: Laurence Erlbaum Associates.

Bantick RA, Deakin JF, Grasby PM (2001) The 5-HT1A receptor in schizophrenia: a promising target for novel atypical neuroleptics? *J Psychopharmacol* 15: 37-46.

Barch DM, Braver TS, Akbudak E, Conturo T, Ollinger J, Snyder A (2001) Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of response modality and processing domain. *Cereb Cortex* 11: 837-848.

Bastiaansen M, Hagoort P (2003) Event-induced theta responses as a window on the dynamics of memory. *Cortex* 39: 967-992.

- Beasley CM, Jr., Sanger T, Satterlee W, Tollefson G, Tran P, Hamilton S (1996) Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology (Berl)* 124: 159-167.
- Behrmann M, Geng JJ, Shomstein S (2004) Parietal cortex and attention. *Curr Opin Neurobiol* 14: 212-217.
- Benes FM, Davidson J, Bird ED (1986) Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 43: 31-35.
- Benes FM, Sorensen I, Bird ED (1991) Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 17: 597-608.
- Berman RA, Colby CL (2002) Spatial working memory in human extrastriate cortex. *Physiol Behav* 77: 621-627.
- Bleuler E (1911) *Dementia praecox or the group of schizophrenias* (English ed., 1950). New York.
- Bliss TV, Collingridge GL (1993) A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361: 31-39.
- Bor D, Duncan J, Owen AM (2001) The role of spatial configuration in tests of working memory explored with functional neuroimaging. *Scand J Psychol* 42: 217-224.
- Bor D, Duncan J, Wiseman RJ, Owen AM (2003) Encoding strategies dissociate prefrontal activity from working memory demand. *Neuron* 37: 361-367.
- Bottmer C, Bachmann S, Pantel J, Essig M, Amann M, Schad LR, Magnotta V, Schroder J (2005) Reduced cerebellar volume and neurological soft signs in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 140: 239-250.
- Boydell J, van Os J, McKenzie K, Allardyce J, Goel R, McCreadie RG, Murray RM (2001) Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *BMJ* 323: 1336-1338.
- Braff DL (1993) Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 19: 233-259.
- Braver TS, Barch DM, Cohen JD (1999) Cognition and control in schizophrenia: a computational model of dopamine and prefrontal function. *Biol Psychiatry* 46: 312-328.
- Brown AS (2006) Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull* 32: 200-202.
- Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, Babulas VP, Susser ES (2004a) Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 61: 774-780.
- Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V, Perrin M, Gorman JM, Susser ES (2004b) Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry* 161: 889-895.
- Bucci DJ, Phillips RG, Burwell RD (2000) Contributions of postrhinal and perirhinal cortex to contextual information processing. *Behav Neurosci* 114: 882-894.
- Buchsbaum MS, Nuechterlein KH, Haier RJ, Wu J, Sicotte N, Hazlett E, Asarnow R, Potkin S, Guich S (1990) Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the Continuous Performance Test assessed by positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 156: 216-227.
- Buchsbaum MS, Tang CY, Peled S, Gudbjartsson H, Lu D, Hazlett EA, Downhill J, Haznedar M, Fallon JH, Atlas SW (1998) MRI white matter diffusion anisotropy and PET metabolic rate in schizophrenia. *Neuroreport* 9: 425-430.

- Buckley MJ (2005) The role of the perirhinal cortex and hippocampus in learning, memory, and perception. *Q J Exp Psychol B* 58: 246-268.
- Buckmaster CA, Eichenbaum H, Amaral DG, Suzuki WA, Rapp PR (2004) Entorhinal cortex lesions disrupt the relational organization of memory in monkeys. *J Neurosci* 24: 9811-9825.
- Burglen F, Marczewski P, Mitchell KJ, Van Der LM, Johnson MK, Danion JM, Salame P (2004) Impaired performance in a working memory binding task in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 125: 247-255.
- Burnet PW, Eastwood SL, Harrison PJ (1996) 5-HT1A and 5-HT2A receptor mRNAs and binding site densities are differentially altered in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 15: 442-455.
- Burnet PW, Eastwood SL, Harrison PJ (1997) [3H]WAY-100635 for 5-HT1A receptor autoradiography in human brain: a comparison with [3H]8-OH-DPAT and demonstration of increased binding in the frontal cortex in schizophrenia. *Neurochem Int* 30: 565-574.
- Burns J, Job D, Bastin ME, Whalley H, Macgillivray T, Johnstone EC, Lawrie SM (2003) Structural disconnectivity in schizophrenia: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 182: 439-443.
- Burwell RD, Witter MP, Amaral DG (1995) Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: a review of the neuroanatomical literature and comparison with findings from the monkey brain. *Hippocampus* 5: 390-408.
- Bussey TJ, Saksida LM, Murray EA (2002) Perirhinal cortex resolves feature ambiguity in complex visual discriminations. *Eur J Neurosci* 15: 365-374.
- Buzsaki G, Draguhn A (2004) Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 304: 1926-1929.

- C -

- Calanca A, bryois, C., Buclin T (2002) *Vade-Mecum de thérapie psychiatrique*. Genève.
- Callicott JH, Straub RE, Pezawas L, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Verchinski BA, Meyer-Lindenberg A, Balkissoon R, Kolachana B, Goldberg TE, Weinberger DR (2005) Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 8627-8632.
- Campo P, Maestu F, Ortiz T, Capilla A, Santiuste M, Fernandez A, Amo C (2005) Time modulated prefrontal and parietal activity during the maintenance of integrated information as revealed by magnetoencephalography. *Cereb Cortex* 15: 123-130.
- Cannon M, Jones PB, Murray RM (2002) Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 159: 1080-1092.
- Cannon TD, Huttunen MO, Lonnqvist J, Tuulio-Henriksson A, Pirkola T, Glahn D, Finkelstein J, Hietanen M, Kaprio J, Koskenvuo M (2000) The inheritance of neuropsychological dysfunction in twins discordant for schizophrenia. *Am J Hum Genet* 67: 369-382.
- Cantor-Graae E, Selten JP (2005) Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 162: 12-24.
- Caplan D, Rochon E, Waters GS (1992) Articulatory and phonological determinants of word length effects in span tasks. *Q J Exp Psychol A* 45: 177-192.
- Carlsson A, Waters N, Carlsson ML (1999) Neurotransmitter interactions in schizophrenia--therapeutic implications. *Biol Psychiatry* 46: 1388-1395.

- Carr VJ, Dewis SA, Lewin TJ (1998a) Illusory conjunctions and perceptual grouping in a visual search task in schizophrenia. *Psychiatry Res* 80: 69-81.
- Carr VJ, Dewis SA, Lewin TJ (1998b) Preattentive visual search and perceptual grouping in schizophrenia. *Psychiatry Res* 79: 151-162.
- Carter C, Robertson L, Nordahl T, Chaderjian M, Kraft L, O'Shoro-Celaya L (1996) Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptoms in unmedicated schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 40: 930-932.
- Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD (1998) Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 280: 747-749.
- Casanova MF, Rothberg B (2002) Shape distortion of the hippocampus: a possible explanation of the pyramidal cell disarray reported in schizophrenia. *Schizophr Res* 55: 19-24.
- Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, Taylor A, Arseneault L, Williams B, Braithwaite A, Poulton R, Craig IW (2005) Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 57: 1117-1127.
- Chan RC, Chen EY, Law CW (2006) Specific executive dysfunction in patients with first-episode medication-naive schizophrenia. *Schizophr Res* 82: 51-64.
- Chein JM, Fiez JA (2001) Dissociation of verbal working memory system components using a delayed serial recall task. *Cereb Cortex* 11: 1003-1014.
- Chen WJ, Chang CH, Liu SK, Hwang TJ, Hwu HG (2004) Sustained attention deficits in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a recurrence risk ratio analysis. *Biol Psychiatry* 55: 995-1000.
- Christensen J, Holcomb J, Garver DL (2004) State-related changes in cerebral white matter may underlie psychosis exacerbation. *Psychiatry Res* 130: 71-78.
- Christison GW, Casanova MF, Weinberger DR, Rawlings R, Kleinman JE (1989) A quantitative investigation of hippocampal pyramidal cell size, shape, and variability of orientation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 46: 1027-1032.
- Clare L, McKenna PJ, Mortimer AM, Baddeley AD (1993) Memory in schizophrenia: what is impaired and what is preserved? *Neuropsychologia* 31: 1225-1241.
- Cohen JD, Barch DM, Carter C, Servan-Schreiber D (1999a) Context-processing deficits in schizophrenia: Converging evidence from three theoretically motivated cognitive tasks. *J Abnorm Psychol* 108: 120-133.
- Cohen JD, Perlstein WM, Braver TS (1997a) Temporal dynamics of activation during a working memory task. *Nature* 386: 604-608.
- Cohen NJ, Poldrack RA, Eichenbaum H (1997b) Memory for items and memory for relations in the procedural/declarative memory framework. *Memory* 5: 131-178.
- Cohen NJ, Ryan J, Hunt C, Romine L, Wszalek T, Nash C (1999b) Hippocampal system and declarative (relational) memory: summarizing the data from functional neuroimaging studies. *Hippocampus* 9: 83-98.
- Conrad AJ, Abebe T, Austin R, Forsythe S, Scheibel AB (1991) Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. *Arch Gen Psychiatry* 48: 413-417.
- Conrad R, Hull AJ (1964) Information, acoustic confusion and memory span. *Br J Psychol* 55: 429-432.

Constantinidis C, Wang XJ (2004) A neural circuit basis for spatial working memory. *Neuroscientist* 10: 553-565.

Conway MA, Haque S (1999) Overshadowing the reminiscence bump: Memories of a struggle for independence. *Journal of Adult Development* 6: 35-44.

Courtney SM, Petit L, Maisog JM, Ungerleider LG, Haxby JV (1998) An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science* 279: 1347-1351.

Courtney SM, Ungerleider LG, Keil K, Haxby JV (1996) Object and spatial visual working memory activate separate neural systems in human cortex. *Cereb Cortex* 6: 39-49.

Cowan N (2001) The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behav Brain Sci* 24: 87-114.

Curtis CE (2006) Prefrontal and parietal contributions to spatial working memory. *Neuroscience* 139: 173-180.

Curtis CE, Rao VY, D'Esposito M (2004) Maintenance of spatial and motor codes during oculomotor delayed response tasks. *J Neurosci* 24: 3944-3952.

- D -

D'Esposito M, Postle BR, Ballard D, Lease J (1999) Maintenance versus manipulation of information held in working memory: An event-related fMRI study. *Brain Cogn* 41: 66-86.

D'Souza DC, Perry E, Macdougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, Braley G, Gueorguieva R, Krystal JH (2004) The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 29: 1558-1572.

Daban C, Amado I, Bourdel MC, Loo H, Olie JP, Poirier MF, Krebs MO (2005) Cognitive dysfunctions in medicated and unmedicated patients with recent-onset schizophrenia. *J Psychiatr Res* 39: 391-398.

Danion J-M, Rizzo L, Bruant A (1999) Functional mechanisms underlying impaired recognition memory and conscious awareness in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 56: 639-644.

Danos P, Baumann B, Bernstein HG, Franz M, Stauch R, Northoff G, Krell D, Falkai P, Bogerts B (1998) Schizophrenia and anteroventral thalamic nucleus: selective decrease of parvalbumin-immunoreactive thalamocortical projection neurons. *Psychiatry Res* 82: 1-10.

Davachi L, Mitchell JP, Wagner AD (2003) Multiple routes to memory: distinct medial temporal lobe processes build item and source memories. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 2157-2162.

Davachi L, Wagner AD (2002) Hippocampal contributions to episodic encoding: insights from relational and item-based learning. *J Neurophysiol* 88: 982-990.

Davidson LL, Heinrichs RW (2003) Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 122: 69-87.

Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M (1991) Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148: 1474-1486.

Degreef G, Ashtari M, Bogerts B, Bilder RM, Jody DN, Alvir JM, Lieberman JA (1992) Volumes of ventricular system subdivisions measured from magnetic resonance images in first-episode schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 49: 531-537.

Delazer M, Ischebeck A, Domahs F, Zamarian L, Koppelstaetter F, Siedentopf CM, Kaufmann L, Benke T, Felber S (2005) Learning by strategies and learning by drill--evidence from an fMRI study. *Neuroimage* 25: 838-849.

DeLisi LE, Sakuma M, Tew W, Kushner M, Hoff AL, Grimson R (1997) Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res* 74: 129-140.

Della Sala S, Gray C, Baddeley AD, Allamano N, Wilson L (1999) Pattern span: a tool for unwelding visuo-spatial memory. *Neuropsychologia* 37: 1189-1199.

Delvenne JF, Bruyer R (2004) Does visual short-term memory store bound features? *Visual Cognition* 11: 1-27.

Dobbins IG, Foley H, Schacter DL, Wagner AD (2002) Executive control during episodic retrieval: multiple prefrontal processes subserving source memory. *Neuron* 35: 989-996.

Donk M (1999) Illusory Conjunctions Are an Illusion: The Effects of Target-Nontarget Similarity on Conjunction and Feature Errors. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 25: 1207-1233.

Donohoe G, Clarke S, Morris D, Nangle JM, Schwaiger S, Gill M, Corvin A, Robertson IH (2006) Are deficits in executive sub-processes simply reflecting more general cognitive decline in schizophrenia? *Schizophr Res*.

- E -

Eastwood SL, Harrison PJ (1995) Decreased synaptophysin in the medial temporal lobe in schizophrenia demonstrated using immunohistochemistry. *Neuroscience* 69: 339-343.

Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR (2001) Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 6917-6922.

Egan MF, Straub RE, Goldberg TE, Yakub I, Callicott JH, Hariri AR, Mattay VS, Bertolino A, Hyde TM, Shannon-Weickert C, Akil M, Crook J, Vakkalanka RK, Balkissoon R, Gibbs RA, Kleinman JE, Weinberger DR (2004) Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 12604-12609.

Eichenbaum H (1999) The hippocampus and mechanisms of declarative memory. *Behav Brain Res* 103: 123-133.

Eichenbaum H (2000) A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci* 1: 41-50.

Eichenbaum H (2001) The hippocampus and declarative memory: cognitive mechanisms and neural codes. *Behav Brain Res* 127: 199-207.

Eichenbaum H, Schoenbaum G, Young B, Bunsey M (1996) Functional organization of the hippocampal memory system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 13500-13507.

Elvevag B, Weinberger DR, Goldberg TE (2002) The phonological similarity effect in short-term memory serial recall in schizophrenia. *Psychiatry Res* 112: 77-81.

Erdely HA, Tamminga CA, Roberts RC, Vogel MW (2006) Regional alterations in RGS4 protein in schizophrenia. *Synapse* 59: 472-479.

Ergorul C, Eichenbaum H (2004) The hippocampus and memory for "what," "where," and "when". *Learn Mem* 11: 397-405.

Ericsson KA, Chase WG (1982) Exceptional memory. *Am Sci* 70: 607-615.

- F -

Falkai P, Bogerts B (1992) Neurodevelopmental abnormalities in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 15 Suppl 1 Pt A: 498A-499A.

Farah MJ (1988) Is visual imagery really visual? Overlooked evidence from neuropsychology. *Psychol Rev* 95: 307-317.

Finke K, Bublak P, Neugebauer U, Zihl J (2005) Combined processing of what and where information within the visuospatial scratchpad. *European Journal of Cognitive Psychology* 17: 1-22.

Fleming K, Goldberg TE, Binks S, Randolph C, Gold JM, Weinberger DR (1997) Visuospatial working memory in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 41: 43-49.

Fletcher P (1998) The missing link: a failure of fronto-hippocampal integration in schizophrenia. *Nat Neurosci* 1: 266-267.

Foong J, Symms MR, Barker GJ, Maier M, Miller DH, Ron MA (2002) Investigating regional white matter in schizophrenia using diffusion tensor imaging. *Neuroreport* 13: 333-336.

Fossati P, Allilaire JF (1997) Psychopathologie de l'environnement : les approches théoriques actuelles sur la vulnérabilité à la schizophrénie. In: *Les Schizophrénies Aspects actuels* (Scotto JC, Bougerol T, eds), pp 74-88. Paris: Flammarion.

Foucher, JR (2007) L'intégration fonctionnelle dans la schizophrénie. Thèse de doctorat, Université Louis Pasteur, Strasbourg I.

Foucher JR, Luck D (2006) Psychosis related to neurological conditions: pro and cons of the dis- / mis-connectivity models of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 8: 17-27.

Foucher JR, Vidailhet P, Hodé Y, Soufflet L, Pham BT, and Danion JM (2006) The abnormalities of functional integration in schizophrenia: fMRI and MEG imaging are pointing to the same issues. *Schizophrenia Research* 81 (suppl 1).

Foucher JR, Vidailhet P, Chanraud S, Gounot D, Grucker D, Pins D, Damsa C, Danion JM (2005) Functional integration in schizophrenia: too little or too much? Preliminary results on fMRI data. *Neuroimage* 26: 374-388.

Frackowiak R, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, mazziotta JC (1997) *Human Brain Function*. San Diego: Academic Press.

Fransen E (2005) Functional role of entorhinal cortex in working memory processing. *Neural Netw* 18: 1141-1149.

Friston KJ (1998) The disconnection hypothesis. *Schizophr Res* 30: 115-125.

Fuller RL, Luck SJ, McMahon RP, Gold JM (2005) Working memory consolidation is abnormally slow in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 114: 279-290.

- G -

Gabriel SM, Haroutunian V, Powchik P, Honer WG, Davidson M, Davies P, Davis KL (1997) Increased concentrations of presynaptic proteins in the cingulate cortex of subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 54: 559-566.

Gaser C, Nenadic I, Buchsbaum BR, Hazlett EA, Buchsbaum MS (2004) Ventricular enlargement in schizophrenia related to volume reduction of the thalamus, striatum, and superior temporal cortex. *Am J Psychiatry* 161: 154-156.

Gathercole SE, Baddeley AD (1994) *Working Memory and Language*. Hove: Lawrence Erlbaum Associates, Ltd.

Gerton BK, Brown TT, Meyer-Lindenberg A, Kohn P, Holt JL, Olsen RK, Berman KF (2004) Shared and distinct neurophysiological components of the digits forward and backward tasks as revealed by functional neuroimaging. *Neuropsychologia* 42: 1781-1787.

Giersch, A. and Rhein, V. Relationship between top-down control, binding processes, and memory in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 31, 356. 2006.
Ref Type: Abstract

Giovanello KS, Schnyer DM, Verfaellie M (2004) A critical role for the anterior hippocampus in relational memory: evidence from an fMRI study comparing associative and item recognition. *Hippocampus* 14: 5-8.

Gitelman DR, Nobre AC, Parrish TB, LaBar KS, Kim YH, Meyer JR, Mesulam M (1999) A large-scale distributed network for covert spatial attention: further anatomical delineation based on stringent behavioural and cognitive controls. *Brain* 122 (Pt 6): 1093-1106.

Glahn DC, Kim J, Cohen MS, Poutanen VP, Therman S, Bava S, Van Erp TG, Manninen M, Huttunen M, Lonnqvist J, Standertskjold-Nordenstam CG, Cannon TD (2002) Maintenance and manipulation in spatial working memory: dissociations in the prefrontal cortex. *Neuroimage* 17: 201-213.

Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, Barrett J, Laird AR, Bearden CE, Velligan DI (2005) Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 25: 60-69.

Glahn DC, Therman S, Manninen M, Huttunen M, Kaprio J, Lonnqvist J, Cannon TD (2003) Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53: 624-626.

Glantz LA, Lewis DA (1997) Reduction of synaptophysin immunoreactivity in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. Regional and diagnostic specificity. *Arch Gen Psychiatry* 54: 943-952.

Goff DC, Tsai G, Levitt J, Amico E, Manoach D, Schoenfeld DA, Hayden DL, McCarley R, Coyle JT (1999) A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 56: 21-27.

Gold JM, Wilk CM, McMahon RP, Buchanan RW, Luck SJ (2003) Working Memory for Visual Features and Conjunctions in Schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 112: 61-71.

Gold JM, Poet MS, Wilk CM, Buchanan RW (2004) The family pictures test as a measure of impaired feature binding in schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol* 26: 511-520.

Goldberg TE, Straub RE, Callicott JH, Hariri A, Mattay VS, Bigelow L, Coppola R, Egan MF, Weinberger DR (2006) The G72/G30 Gene Complex and Cognitive Abnormalities in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*.

Goldman-Rakic PS (1994) Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6: 348-357.

Goldman-Rakic PS (1996) Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 13473-13480.

Goldstein JM, Goodman JM, Seidman LJ, Kennedy DN, Makris N, Lee H, Tourville J, Caviness VS, Jr., Faraone SV, Tsuang MT (1999) Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 56: 537-547.

Gray CM (1999) The temporal correlation hypothesis of visual feature integration: still alive and well. *Neuron* 24: 31-25.

Griffith JD, Cavanaugh J, Held J, Oates JA (1972) Dextroamphetamine. Evaluation of psychomimetic properties in man. *Arch Gen Psychiatry* 26: 97-100.

Gur RC, Gur RE (1995) Hypofrontality in schizophrenia: RIP. *Lancet* 345: 1383-1384.

Gur RE, Turetsky BI, Cowell PE, Finkelman C, Maany V, Grossman RI, Arnold SE, Bilker WB, Gur RC (2000) Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57: 769-775.

Gurden H, Takita M, Jay TM (2000) Essential role of D1 but not D2 receptors in the NMDA receptor-dependent long-term potentiation at hippocampal-prefrontal cortex synapses in vivo. *J Neurosci* 20: RC106.

Gurden H, Tassin JP, Jay TM (1999) Integrity of the mesocortical dopaminergic system is necessary for complete expression of in vivo hippocampal-prefrontal cortex long-term potentiation. *Neuroscience* 94: 1019-1027.

Gurevich EV, Joyce JN (1997) Alterations in the cortical serotonergic system in schizophrenia: a postmortem study. *Biol Psychiatry* 42: 529-545.

- H -

Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Friedman L, Ubogy D, Meltzer HY (1993) Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry* 34: 702-712.

Harrison PJ (1999) The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 122 (Pt 4): 593-624.

Harrison PJ (2004) The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology (Berl)* 174: 151-162.

Harrison PJ, Eastwood SL (1998) Preferential involvement of excitatory neurons in medial temporal lobe in schizophrenia. *Lancet* 352: 1669-1673.

Harrison PJ, Law AJ (2006) Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene expression, and neurobiology. *Biol Psychiatry* 60: 132-140.

Hartman M, Steketee MC, Silva S, Lanning K, McCann H (2002) Working memory and schizophrenia: evidence for slowed encoding. *Schizophr Res* 59: 99-113.

Hashimoto K, Engberg G, Shimizu E, Nordin C, Lindstrom LH, Iyo M (2005) Elevated glutamine/glutamate ratio in cerebrospinal fluid of first episode and drug naive schizophrenic patients. *BMC Psychiatry* 5: 6.

- Hashimoto T, Nishino N, Nakai H, Tanaka C (1991) Increase in serotonin 5-HT_{1A} receptors in prefrontal and temporal cortices of brains from patients with chronic schizophrenia. *Life Sci* 48: 355-363.
- He J, Yang Y, Xu H, Zhang X, Li XM (2005) Olanzapine attenuates the okadaic acid-induced spatial memory impairment and hippocampal cell death in rats. *Neuropsychopharmacology* 30: 1511-1520.
- Heckers S (2001) Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus* 11: 520-528.
- Heckers S, Zalesak M, Weiss AP, Ditman T, Titone D (2004b) Hippocampal activation during transitive inference in humans. *Hippocampus* 14: 153-162.
- Heckers S, Zalesak M, Weiss AP, Ditman T, Titone D (2004a) Hippocampal activation during transitive inference in humans. *Hippocampus* 14: 153-162.
- Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998) Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12: 426-445.
- Heinz A, Knable MB, Coppola R, Gorey JG, Jones DW, Lee KS, Weinberger DR (1998) Psychomotor slowing, negative symptoms and dopamine receptor availability--an IBZM SPECT study in neuroleptic-treated and drug-free schizophrenic patients. *Schizophr Res* 31: 19-26.
- Hemsley DR (2005) The development of a cognitive model of schizophrenia: placing it in context. *Neurosci Biobehav Rev* 29: 977-988.
- Henke K, Buck A, Weber B, Wieser HG (1997) Human hippocampus establishes associations in memory. *Hippocampus* 7: 249-256.
- Henke K, Weber B, Kneifel S, Wieser HG, Buck A (1999) Human hippocampus associates information in memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 5884-5889.
- Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J (2005) The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull* 31: 608-612.
- Herrmann CS, Demiralp T (2005) Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clin Neurophysiol* 116: 2719-2733.
- Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ (2004) Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand* 110: 243-256.
- Hirsch SR, Kissling W, Bauml J, Power A, O'Connor R (2002) A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 63: 516-523.
- Hirsh R (1974) The hippocampus and contextual retrieval of information from memory: a theory. *Behav Biol* 12: 421-444.
- Ho BC, Alicata D, Ward J, Moser DJ, O'Leary DS, Arndt S, Andreasen NC (2003a) Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160: 142-148.
- Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M (2003b) Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60: 585-594.
- Howes OD, McDonald C, Cannon M, Arseneault L, Boydell J, Murray RM (2004) Pathways to schizophrenia: the impact of environmental factors. *Int J Neuropsychopharmacol* 7 Suppl 1: S7-S13.

Hulshoff Pol HE, Brans RG, van Haren NE, Schnack HG, Langen M, Baare WF, van Oel CJ, Kahn RS (2004) Gray and white matter volume abnormalities in monozygotic and same-gender dizygotic twins discordant for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 55: 126-130.

Hulshoff PH, Schnack HG, Mandl RC, Cahn W, Collins DL, Evans AC, Kahn RS (2004) Focal white matter density changes in schizophrenia: reduced inter-hemispheric connectivity. *Neuroimage* 21: 27-35.

Hummel J (1999) Binding problem. In: *The MIT encyclopedia of the cognitives sciences* (Wilson RA, Keil FC, eds), pp 85-96. Bradford: MIT press.

Huron C, Danion J-M, Giacomoni F, Grangé D, Robert PH, Rizzo L (1995) Impairment of recognition memory with, but not without, conscious recollection in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 152: 1737-1742.

Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger DR (1992) Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy. Insights into the neurobiology of psychosis. *Arch Neurol* 49: 401-406.

- I -

Ichimiya T, Okubo Y, Suhara T, Sudo Y (2001) Reduced volume of the cerebellar vermis in neuroleptic-naive schizophrenia. *Biol Psychiatry* 49: 20-27.

Ingvar DH, Franzen G (1974) Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Lancet* 2: 1484-1486.

Ishikawa A, Kadota T, Kadota K, Matsumura H, Nakamura S (2005) Essential role of D1 but not D2 receptors in methamphetamine-induced impairment of long-term potentiation in hippocampal-prefrontal cortex pathway. *Eur J Neurosci* 22: 1713-1719.

Ishimaru M, Kurumaji A, Toru M (1992) NMDA-associated glycine binding site increases in schizophrenic brains. *Biol Psychiatry* 32: 379-381.

Ishimaru M, Kurumaji A, Toru M (1994) Increases in strychnine-insensitive glycine binding sites in cerebral cortex of chronic schizophrenics: evidence for glutamate hypothesis. *Biol Psychiatry* 35: 84-95.

- J -

Jakob H, Beckmann H (1986) Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm* 65: 303-326.

Jakob H, Beckmann H (1989) Gross and histological criteria for developmental disorders in brains of schizophrenics. *J R Soc Med* 82: 466-469.

Jansma JM, Ramsey NF, van der Wee NJ, Kahn RS (2004) Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study. *Schizophr Res* 68: 159-171.

Janssen I, Krabbendam L, Bak M, Hanssen M, Vollebergh W, de Graaf R, van Os J (2004) Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatr Scand* 109: 38-45.

Javitt DC, Zylberman I, Zukin SR, Heresco-Levy U, Lindenmayer JP (1994) Amelioration of negative symptoms in schizophrenia by glycine. *Am J Psychiatry* 151: 1234-1236.

Jensen O, Lisman JE (2005) Hippocampal sequence-encoding driven by a cortical multi-item working memory buffer. *Trends in Neurosciences* 28: 67-72.

Jeste DV, Lohr JB (1989) Hippocampal pathologic findings in schizophrenia. A morphometric study. *Arch Gen Psychiatry* 46: 1019-1024.

Johnstone E, Frith CD, Crow TJ, Husband J, Kreef L (1976) Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *The Lancet* 308: 924-926.

Jonides J, Schumacher EH, Smith E (1998) The role of parietal cortex in verbal working memory. *J Neurosci* 18: 5026-5034.

Jonsson SA, Luts A, Guldborg-Kjaer N, Brun A (1997) Hippocampal pyramidal cell disarray correlates negatively to cell number: implications for the pathogenesis of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 247: 120-127.

Joyce JN, Shane A, Lexow N, Winokur A, Casanova MF, Kleinman JE (1993) Serotonin uptake sites and serotonin receptors are altered in the limbic system of schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 8: 315-336.

- K -

Kahneman D, Treisman A, Gibbs BJ (1992) The reviewing of object files: object-specific integration of information. *Cognit Psychol* 24: 175-219.

Kapur S (2003) Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160: 13-23.

Kapur S, Mamo D (2003) Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 1081-1090.

Kapur S, Zipursky RB, Remington G (1999) Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156: 286-293.

Kapur S, Zipursky RB, Remington G, Jones C, DaSilva J, Wilson AA, Houle S (1998) 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J Psychiatry* 155: 921-928.

Kato T, Erhard P, Takayama Y, Strupp J, Le TH, Ogawa S, Ugrubil K (1998) Human hippocampal long-term sustained response during word memory processing. *Neuroreport* 9: 1041-1047.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13: 261-276.

Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA (1999) The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 25: 201-222.

Keefe RSE (2000) Working memory dysfunction and its relevance to schizophrenia. In: *Cognition in schizophrenia* (Sharma T, Harvey P, eds), pp 16-50. Oxford: Oxford University Press.

Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, O'Hare A, Spellman M, Walsh D (1993) The Roscommon Family Study. I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 50: 527-540.

Kern RS, Green MF, Marshall BD, Jr., Wirshing WC, Wirshing D, McGurk S, Marder SR, Mintz J (1998) Risperidone vs. haloperidol on reaction time, manual dexterity, and motor learning in treatment-resistant schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 44: 726-732.

Kerns JM, Sierens DK, Kao LC, Klawans HL, Carvey PM (1992) Synaptic plasticity in the rat striatum following chronic haloperidol treatment. *Clin Neuropharmacol* 15: 488-500.

Kim, J., Glahn, D. C., Nuechterlein, K. H., and Cannon, T. D. (sous presse) Maintenance and manipulation of information in schizophrenia: further evidence for impairment in the central executive component of working memory. *Schizophrenia Research*.

Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B (1980) Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett* 20: 379-382.

Klemm S, Schmidt B, Knappe S, Blanz B (2006) Impaired working speed and executive functions as frontal lobe dysfunctions in young first-degree relatives of schizophrenic patients. *Eur Child Adolesc Psychiatry*.

Koenigsberg HW, Buchsbaum MS, Buchsbaum BR, Schneiderman JS, Tang CY, New A, Goodman M, Siever LJ (2005) Functional MRI of visuospatial working memory in schizotypal personality disorder: a region-of-interest analysis. *Psychol Med* 35: 1019-1030.

Kojima T, Matsushima E, Ando K, Ando H, Sakurada M, Ohta K, Moriya H, Shimazono Y (1992) Exploratory eye movements and neuropsychological tests in schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 18: 85-94.

Krimer LS, Herman MM, Saunders RC, Boyd JC, Hyde TM, Carter JM, Kleinman JE, Weinberger DR (1997) A qualitative and quantitative analysis of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Cereb Cortex* 7: 732-739.

Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB, Jr., Charney DS (1994) Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 51: 199-214.

Kubicki M, Westin CF, Maier SE, Frumin M, Nestor PG, Salisbury DF, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME (2002) Uncinate fasciculus findings in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry* 159: 813-820.

Kubicki M, Westin CF, Nestor PG, Wible CG, Frumin M, Maier SE, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME (2003) Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 54: 1171-1180.

Kuroki N, Kubicki M, Nestor PG, Salisbury DF, Park HJ, Levitt JJ, Woolston S, Frumin M, Niznikiewicz M, Westin CF, Maier SE, McCarley RW, Shenton ME (2006) Fornix Integrity and Hippocampal Volume in Male Schizophrenic Patients. *Biol Psychiatry*.

Kuroki T, Meltzer HY, Ichikawa J (1999) Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther* 288: 774-781.

Kusuki T, Imahori Y, Ueda S, Inokuchi K (1997) Dopaminergic modulation of LTP induction in the dentate gyrus of intact brain. *Neuroreport* 8: 2037-2040.

- L -

Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA (1995) Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 13: 9-19.

Laruelle M (1998) Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *Q J Nucl Med* 42: 211-221.

Laurent A, Saoud M, Bougerol T, d'Amato T, Anchisi AM, Biloa-Tang M, Dalery J, Rochet T (1999) Attentional deficits in patients with schizophrenia and in their non-psychotic first-degree relatives. *Psychiatry Res* 89: 147-159.

- Lavenex P, Amaral DG (2000) Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. *Hippocampus* 10: 420-430.
- Lavenex PB, Amaral DG, Lavenex P (2006) Hippocampal lesion prevents spatial relational learning in adult macaque monkeys. *J Neurosci* 26: 4546-4558.
- Lawrie SM, Abukmeil SS (1998) Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 172: 110-120.
- Lawrie SM, Whalley H, Kestelman JN, Abukmeil SS, Byrne M, Hodges A, Rimmington JE, Best JJ, Owens DG, Johnstone EC (1999) Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet* 353: 30-33.
- Lee AC, Buckley MJ, Gaffan D, Emery T, Hodges JR, Graham KS (2006) Differentiating the roles of the hippocampus and perirhinal cortex in processes beyond long-term declarative memory: a double dissociation in dementia. *J Neurosci* 26: 5198-5203.
- Lee D, Chun MM (2001) What are the units of visual short-term memory, objects or spatial locations? *Percept & Psychophys* 63: 253-257.
- Lee J, Park S (2005) Working Memory Impairments in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Journal of Abnormal Psychology* 114: 599-611.
- Lee KH, Williams LM, Breakspear M, Gordon E (2003) Synchronous gamma activity: a review and contribution to an integrative neuroscience model of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 41: 57-78.
- Leiderman EA, Strejilevich SA (2004) Visuospatial deficits in schizophrenia: central executive and memory subsystems impairments. *Schizophr Res* 68: 217-223.
- Lemon N, Manahan-Vaughan D (2006) Dopamine D1/D5 receptors gate the acquisition of novel information through hippocampal long-term potentiation and long-term depression. *J Neurosci* 26: 7723-7729.
- Lencz T, Bilder RM, Turkel E, Goldman RS, Robinson D, Kane JM, Lieberman JA (2003) Impairments in perceptual competency and maintenance on a visual delayed match-to-sample test in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60: 238-243.
- Lepage M, Menear M, Montoya A, Achim AM (2005) Associative interference does not affect recognition memory in schizophrenia. *Schizophr Res*.
- Lepage M, Montoya A, Pelletier M, Achim AM, Menear M, Lal S (2006) Associative Memory Encoding and Recognition in Schizophrenia: An Event-Related fMRI Study. *Biol Psychiatry*.
- Lewis DA (1995) Neural circuitry of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52: 269-273.
- Lewis R (2004) Should cognitive deficit be a diagnostic criterion for schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci* 29: 102-113.
- Lieberman JA, Kane JM, Alvir J (1987) Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 91: 415-433.
- Light GA, Hsu JL, Hsieh MH, Meyer-Gomes K, Sprock J, Swerdlow NR, Braff DL (2006) Gamma Band Oscillations Reveal Neural Network Cortical Coherence Dysfunction in Schizophrenia Patients. *Biol Psychiatry*.
- Lim KO, Hedehus M, Moseley M, de Crespigny A, Sullivan EV, Pfefferbaum A (1999) Compromised white matter tract integrity in schizophrenia inferred from diffusion tensor imaging. *Arch Gen Psychiatry* 56: 367-374.
- Lim KO, Tew W, Kushner M, Chow K, Matsumoto B, DeLisi LE (1996) Cortical gray matter volume deficit in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153: 1548-1553.

Lisman JE, Otmakhova NA (2001) Storage, recall, and novelty detection of sequences by the hippocampus: elaborating on the SOCRATIC model to account for normal and aberrant effects of dopamine. *Hippocampus* 11: 551-568.

Loeber RT, Cintron CM, Yurgelun-Todd DA (2001) Morphometry of individual cerebellar lobules in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158: 952-954.

Logie RH (1995) *Visuo-spatial working memory*. Hove: Lawrence Erlbaum Associates, Ltd.

Logie RH, Della SS, Wynn V, Baddeley AD (2000) Visual similarity effects in immediate verbal serial recall. *Q J Exp Psychol A* 53: 626-646.

Longevialle-Henin R, Bourdel MC, Willard D, Loo H, Olie JP, Poirier MF, Krebs MO, Amado I (2005) [Visuospatial context processing in untreated schizophrenic patients and relation to disorganization syndrome]. *Encephale* 31: 323-329.

Luck D, Herbeaux K, Di Scala G, and Marchand A. (2003). Involvement of the hippocampus in contextual processing: three in one. *Acta Neurobiol Exp* 63(suppl).

Luck SJ, Ford MA (1998) On the role of selective attention in visual perception. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 825-830.

Luck SJ, Vogel EK (1997) The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature* 390: 279-281.

Lussier I, Stip E (2001) Memory and attention deficits in drug naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 48: 45-55.

- M -

MacDonald AW, III, Carter CS (2003) Event-related FMRI study of context processing in dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 112: 689-697.

Mackay-Sim A, Feron F, Eyles D, Burne T, McGrath J (2004) Schizophrenia, vitamin D, and brain development. *Int Rev Neurobiol* 59: 351-380.

Maier W, Lichtermann D, Franke P, Heun R, Falkai P, Rietschel M (2002) The dichotomy of schizophrenia and affective disorders in extended pedigrees. *Schizophr Res* 57: 259-266.

Manoach DS (2003) Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res* 60: 285-298.

Martin MV, Dong H, Bertchume A, Csernansky JG (2005) Low dose quetiapine reverses deficits in contextual and cued fear conditioning in rats with excitotoxin-induced hippocampal neuropathy. *Pharmacol Biochem Behav* 82: 263-269.

Martinot JL, Paillere-Martinot ML, Loc'h C, Lecrubier Y, Dao-Castellana MH, Aubin F, Allilaire JF, Mazoyer B, Maziere B, Syrota A (1994) Central D2 receptors and negative symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 164: 27-34.

Mathalon DH, Heinks T, Ford JM (2004) Selective attention in schizophrenia: sparing and loss of executive control. *Am J Psychiatry* 161: 872-881.

Mather M, Mitchell KJ, Raye CL, Novak DL, Greene EJ, Johnson MK (2006) Emotional arousal can impair feature binding in working memory. *J Cogn Neurosci* 18: 614-625.

Matsubara S, Meltzer HY (1989) Effect of typical and atypical antipsychotic drugs on 5-HT₂ receptor density in rat cerebral cortex. *Life Sci* 45: 1397-1406.

Matsumoto I, Inoue Y, Iwazaki T, Pavey G, Dean B (2005) 5-HT_{2A} and muscarinic receptors in schizophrenia: a postmortem study. *Neurosci Lett* 379: 164-168.

McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, Shenton ME (1999) MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45: 1099-1119.

McGowan S, Lawrence AD, Sales T, Queded D, Grasby P (2004) Presynaptic dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a positron emission tomographic [¹⁸F]fluorodopa study. *Arch Gen Psychiatry* 61: 134-142.

McGrath J, Eyles D, Mowry B, Yolken R, Buka S (2003) Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. *Schizophr Res* 63: 73-78.

Meltzer HY, McGurk SR (1999) The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 25: 233-255.

Mendrek A, Kiehl KA, Smith AM, Irwin D, Forster BB, Liddle PF (2005) Dysfunction of a distributed neural circuitry in schizophrenia patients during a working-memory performance. *Psychol Med* 35: 187-196.

Menon V, Anagnoson RT, Glover GH, Pfefferbaum A (2000) Basal ganglia involvement in memory-guided movement sequencing. *Neuroreport* 11: 3641-3645.

Milev P, Ho BC, Arndt S, Nopoulos P, Andreasen NC (2003) Initial magnetic resonance imaging volumetric brain measurements and outcome in schizophrenia: a prospective longitudinal study with 5-year follow-up. *Biol Psychiatry* 54: 608-615.

Miller GA (1956) The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev* 63: 81-97.

Mirnics K, Middleton FA, Stanwood GD, Lewis DA, Levitt P (2001) Disease-specific changes in regulator of G-protein signaling 4 (RGS4) expression in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 6: 293-301.

Mishara AL, Goldberg TE (2004) A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry* 55: 1013-1022.

Mitchell KJ, Johnson MK, Raye CL, Mather M, D'Esposito M (2000) Aging and reflective processes of working memory: binding and test load deficits. *Psychol Aging* 15: 527-541.

Miyake A, Shah P (1999) *Models of human memory*. New York: Cambridge University Press.

Molina V, Sanchez J, Reig S, Sanz J, Benito C, Santamarta C, Pascau J, Sarramea F, Gispert JD, Misiego JM, Palomo T, Desco M (2005) N-acetyl-aspartate levels in the dorsolateral prefrontal cortex in the early years of schizophrenia are inversely related to disease duration. *Schizophr Res* 73: 209-219.

Munk MH, Linden DE, Muckli L, Lanfermann H, Zanella FE, Singer W, Goebel R (2002) Distributed cortical systems in visual short-term memory revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 12: 866-876.

- N -

Nair TR, Christensen JD, Kingsbury SJ, Kumar NG, Terry WM, Garver DL (1997) Progression of cerebroventricular enlargement and the subtyping of schizophrenia. *Psychiatry Res* 74: 141-150.

Narayanan NS, Prabhakaran V, Bunge SA, Christoff K, Fine EM, Gabrieli JD (2005) The role of the prefrontal cortex in the maintenance of verbal working memory: an event-related fMRI analysis. *Neuropsychology* 19: 223-232.

Navon D, Ehrlich B (1995) Illusory Conjunctions: Does Inattention Really Matter? *Cognitive Psychology* 29: 59-83.

Newell KA, Zavitsanou K, Huang XF (2005) Ionotropic glutamate receptor binding in the posterior cingulate cortex in schizophrenia patients. *Neuroreport* 16: 1363-1367.

Nichols EA, Kao YC, Verfaellie M, Gabrieli JD (2006) Working memory and long-term memory for faces: Evidence from fMRI and global amnesia for involvement of the medial temporal lobes. *Hippocampus* 16: 604-616.

Norman DA, Shallice T (1986) Attention to action: Willed and automatic control of behaviour. In: *Consciousness and self-regulation* (Davidson RJ, G.E.Schwartz GE, Shapiro D, eds), pp 1-18. New York: Plenum Press.

Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK (2004) Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 72: 29-39.

Nyberg S, Farde L, Eriksson L, Halldin C, Eriksson B (1993) 5-HT₂ and D₂ dopamine receptor occupancy in the living human brain. A PET study with risperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 110: 265-272.

- O -

O'Carroll R (1992) Neuropsychology of psychosis. *Current Opinion in Psychiatry* 5: 38-44.

O'Donnell BF, Swearer JM, Smith LT, Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW (1996) Selective deficits in visual perception and recognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153: 687-692.

Ohrmann P, Siegmund A, Suslow T, Spitzberg K, Kersting A, Arolt V, Heindel W, Pfleiderer B (2005) Evidence for glutamatergic neuronal dysfunction in the prefrontal cortex in chronic but not in first-episode patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res* 73: 153-157.

Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, Kobayashi K, Inoue O, Terasaki O, Someya Y, Sassa T, Sudo Y, Matsushima E, Iyo M, Tateno Y, Toru M (2000) Serotonin 5-HT₂ receptors in schizophrenic patients studied by positron emission tomography. *Life Sci* 66: 2455-2464.

Olson IR, Jiang Y (2002) Is visual short-term memory object based? Rejection of the "strong-object" hypothesis. *Percept Psychophys* 64: 1055-1067.

Olson IR, Page K, Moore KS, Chatterjee A, Verfaellie M (2006) Working memory for conjunctions relies on the medial temporal lobe. *J Neurosci* 26: 4596-4601.

Omori M, Pearce J, Komoroski RA, Griffin WS, Mrak RE, Husain MM, Karson CN (1997) In vitro 1H-magnetic resonance spectroscopy of postmortem brains with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 42: 359-366.

Ongur D, Cullen TJ, Wolf DH, Rohan M, Barreira P, Zalesak M, Heckers S (2006) The neural basis of relational memory deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 63: 356-365.

Otmakhova NA, Lisman JE (1996) D₁/D₅ dopamine receptor activation increases the magnitude of early long-term potentiation at CA1 hippocampal synapses. *J Neurosci* 16: 7478-7486.

Owen AM (2004) Working memory: imaging the magic number four. *Curr Biol* 14: R573-R574.

- P -

Pakkenberg B (1990) Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 47: 1023-1028.

Pakkenberg B (1993) Total nerve cell number in neocortex in chronic schizophrenics and controls estimated using optical disectors. *Biol Psychiatry* 34: 768-772.

Park S, Holzman PS (1992) Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry* 49: 975-982.

Park S, Holzman PS (1993) Association of working memory deficit and eye tracking dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res* 11: 55-61.

Park S, Holzman PS, Goldman-Rakic PS (1995) Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 52: 821-828.

Park S, Puschel J, Sauter BH, Rentsch M, Hell D (1999) Spatial working memory deficits and clinical symptoms in schizophrenia: a 4-month follow-up study. *Biol Psychiatry* 46: 392-400.

Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RSJ (1993) The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 362: 342-345.

Pedersen CB, Mortensen PB (2006) Urbanization and traffic related exposures as risk factors for schizophrenia. *BMC Psychiatry* 6: 2.

Pedersen CB, Raaschou-Nielsen O, Hertel O, Mortensen PB (2004) Air pollution from traffic and schizophrenia risk. *Schizophr Res* 66: 83-85.

Phillips RG, LeDoux JE (1994) Lesions of the dorsal hippocampal formation interfere with background but not foreground contextual fear conditioning. *Learn Mem* 1: 34-44.

Pimoule C, Schoemaker H, Reynolds GP, Langer SZ (1985) [3H]SCH 23390 labeled D1 dopamine receptors are unchanged in schizophrenia and Parkinson's disease. *Eur J Pharmacol* 114: 235-237.

Pirkola T, Tuulio-Henriksson A, Glahn D, Kieseppa T, Haukka J, Kaprio J, Lonnqvist J, Cannon TD (2005) Spatial Working Memory Function in Twins with Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*.

Platt ML, Glimcher PW (1999) Neural correlates of decision variables in parietal cortex. *Nature* 400: 233-238.

Postle BR, Idzikowski C, Sala SD, Logie RH, Baddeley AD (2006) The selective disruption of spatial working memory by eye movements. *Q J Exp Psychol (Colchester)* 59: 100-120.

Prabhakaran V, Narayanan K, Zhao Z, Gabrieli JDE (2000) Integration of diverse information in working memory within the frontal lobe. *Nature Neurosci* 3: 85-90.

Prasad KM, Chowdari KV, Nimgaonkar VL, Talkowski ME, Lewis DA, Keshavan MS (2005) Genetic polymorphisms of the RGS4 and dorsolateral prefrontal cortex morphometry among first episode schizophrenia patients. *Mol Psychiatry* 10: 213-219.

Purdon SE (2000) Measuring neuropsychological change in schizophrenia with novel antipsychotic medications. *J Psychiatry Neurosci* 25: 108-116.

Purdon SE, Labelle A, Boulay L (2001) Neuropsychological change in schizophrenia after 6 weeks of clozapine. *Schizophr Res* 48: 57-67.

- Q -

Quinette P, Guillery B, Desgranges B, de IS, V, Viader F, Eustache F (2003) Working memory and executive functions in transient global amnesia. *Brain* 126: 1917-1934.

Quinette P, Guillery-Girard B, Noel A, de IS, V, Viader F, Desgranges B, Eustache F (2006) The relationship between working memory and episodic memory disorders in transient global amnesia. *Neuropsychologia* 44: 2508-2519.

- R -

Raine A, Lencz T, Reynolds GP, Harrison G, Sheard C, Medley I, Reynolds LM, Cooper JE (1992) An evaluation of structural and functional prefrontal deficits in schizophrenia: MRI and neuropsychological measures. *Psychiatry Res* 45: 123-137.

Rajkowska G, Selemon LD, Goldman-Rakic PS (1998) Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Arch Gen Psychiatry* 55: 215-224.

Ranganath C, Cohen MX, Brozinsky CJ (2005) Working memory maintenance contributes to long-term memory formation: neural and behavioral evidence. *J Cogn Neurosci* 17: 994-1010.

Ranganath C, Cohen MX, Dam C, D'Esposito M (2004) Inferior temporal, prefrontal, and hippocampal contributions to visual working memory maintenance and associative memory retrieval. *J Neurosci* 24: 3917-3925.

Ranganath C, D'Esposito M (2005) Directing the mind's eye: prefrontal, inferior and medial temporal mechanisms for visual working memory. *Curr Opin Neurobiol* 15: 175-182.

Ravizza SM, Delgado MR, Chein JM, Becker JT, Fiez JA (2004) Functional dissociations within the inferior parietal cortex in verbal working memory. *Neuroimage* 22: 562-573.

Repovs G, Baddeley A (2006) The multi-component model of working memory: Explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*.

Richtand NM, Woods SC, Berger SP, Strakowski SM (2001) D3 dopamine receptor, behavioral sensitization, and psychosis. *Neurosci Biobehav Rev* 25: 427-443.

Rizzo L, Danion J-M, Van der Linden M, Grangé D, Rohmer JG (1996) Impairment of memory for spatial context in schizophrenia. *Neuropsychology* 10: 376-384.

Roberts RC, Gaither LA, Gao XM, Kashyap SM, Tamminga CA (1995) Ultrastructural correlates of haloperidol-induced oral dyskinesias in rat striatum. *Synapse* 20: 234-243.

Roberts RC, Lapidus B (2003) Ultrastructural correlates of haloperidol-induced oral dyskinesias in rats: a study of unlabeled and enkephalin-labeled striatal terminals. *J Neural Transm* 110: 961-975.

Roberts RC, Roche JK, Conley RR (2005a) Synaptic differences in the patch matrix compartments of subjects with schizophrenia: a postmortem ultrastructural study of the striatum. *Neurobiol Dis* 20: 324-335.

Roberts RC, Roche JK, Conley RR (2005b) Synaptic differences in the postmortem striatum of subjects with schizophrenia: a stereological ultrastructural analysis. *Synapse* 56: 185-197.

Rossi-Arnaud C, Pieroni L, Baddeley A (2005) Symmetry and binding in visuo-spatial working memory. *Neuroscience*.

Rouillon F, Dansette GY, Le Floch C (1994) [Therapeutic management of schizophrenic patients and its cost]. *Encephale* 20: 303-309.

Rouillon F, Limosin F (1997) coût de la prise en charge thérapeutique du trouble schizophrénique. In: *Les Schizophrénies Aspects actuels* (Scotto JC, Bougerol T, eds), pp 255-261. Paris: Flammarion.

Rowe JB, Toni I, Josephs O, Frackowiak RS, Passingham RE (2000) The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory? *Science* 288: 1656-1660.

Rudy JW, Sutherland RJ (1995) Configural association theory and the hippocampal formation: an appraisal and reconfiguration. *Hippocampus* 5: 375-389.

Rushe TM, Woodruff PW, Murray RM, Morris RG (1999) Episodic memory and learning in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 35: 85-96.

Ryan JD, Cohen NJ (2004) Processing and short-term retention of relational information in amnesia. *Neuropsychologia* 42: 497-511.

Rypma B, Berger JS, D'Esposito M (2002) The influence of working-memory demand and subject performance on prefrontal cortical activity. *J Cogn Neurosci* 14: 721-731.

Ryu H, Morita K, Shoji Y, Waseda Y, Maeda H (2001) Abnormal exploratory eye movements in schizophrenic patients vs healthy subjects. *Acta Neurol Scand* 104: 369-376.

- S -

Saiki J, Miyatsuji H (2006) Feature binding in visual working memory evaluated by type identification paradigm. *Cognition*.

Salamé P, Danion J-M, Peretti CS, Cuervo C (1998) The state of functioning of working memory in schizophrenia. *Schizophr Res* 30: 11-29.

Sanfilipo M, Lafargue T, Rusinek H, Arena L, Loneragan C, Lautin A, Rotrosen J, Wolkin A (2002) Cognitive performance in schizophrenia: relationship to regional brain volumes and psychiatric symptoms. *Psychiatry Res* 116: 1-23.

Sawada K, Barr AM, Nakamura M, Arima K, Young CE, Dwork AJ, Falkai P, Phillips AG, Honer WG (2005) Hippocampal complexin proteins and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 62: 263-272.

Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, Gur RC (1994) Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 51: 124-131.

Schmiedt C, Brand A, Hildebrandt H, Basar-Eroglu C (2005) Event-related theta oscillations during working memory tasks in patients with schizophrenia and healthy controls. *Brain Res Cogn Brain Res* 25: 936-947.

Schubotz RI, von Cramon DY (2001) Functional organization of the lateral premotor cortex: fMRI reveals different regions activated by anticipation of object properties, location and speed. *Brain Res Cogn Brain Res* 11: 97-112.

Schulze K, McDonald C, Frangou S, Sham P, Grech A, Touloupoulou T, Walshe M, Sharma T, Sigmundsson T, Taylor M, Murray RM (2003) Hippocampal volume in familial and nonfamilial schizophrenic probands and their unaffected relatives. *Biol Psychiatry* 53: 562-570.

See RE, Chapman MA, Meshul CK (1992) Comparison of chronic intermittent haloperidol and raclopride effects on striatal dopamine release and synaptic ultrastructure in rats. *Synapse* 12: 147-154.

- Seeman P, Bzowej NH, Guan HC, Bergeron C, Reynolds GP, Bird ED, Riederer P, Jellinger K, Tourtellotte WW (1987) Human brain D1 and D2 dopamine receptors in schizophrenia, Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Neuropsychopharmacology* 1: 5-15.
- Seeman P, Niznik HB, Guan HC, Booth G, Ulpian C (1989) Link between D1 and D2 dopamine receptors is reduced in schizophrenia and Huntington diseased brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86: 10156-10160.
- Seeman P, Weinshenker D, Quirion R, Srivastava LK, Bhardwaj SK, Grandy DK, Premont RT, Sotnikova TD, Boksa P, El Ghundi M, O'dowd BF, George SR, Perreault ML, Mannisto PT, Robinson S, Palmiter RD, Tallero T (2005) Dopamine supersensitivity correlates with D2High states, implying many paths to psychosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 3513-3518.
- Selemon LD, Goldman-Rakic PS (1999) The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45: 17-25.
- Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS (1995) Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry* 52: 805-818.
- Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS (1998) Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: application of a three-dimensional, stereologic counting method. *J Comp Neurol* 392: 402-412.
- Selten JP, Cantor-Graae E, Nahon D, Levav I, Aleman A, Kahn RS (2003) No relationship between risk of schizophrenia and prenatal exposure to stress during the Six-Day War or Yom Kippur War in Israel. *Schizophr Res* 63: 131-135.
- Serretti A, De Ronchi D, Lorenzi C, Berardi D (2004) New antipsychotics and schizophrenia: a review on efficacy and side effects. *Curr Med Chem* 11: 343-358.
- Service E (1998) The effect of word length on immediate serial recall depends on phonological complexity, not articulatory duration. *Quart J Exp Psych A -Hum Exp Psychol* 51: 283-304.
- Service E (2000) Phonological complexity and word duration in immediate recall: different paradigms answer different questions. A comment on Cowan, Nugent, Elliott, and Geer. *Q J Exp Psychol A* 53: 661-665.
- Shafritz KM, Gore JC, Marois R (2002) The role of the parietal cortex in visual feature binding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 10917-10922.
- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW (2001) A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 49: 1-52.
- Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP (2004) A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry* 16: 260-283.
- Silver H, Feldman P, Bilker W, Gur RC (2003) Working Memory Deficit as a Core Neuropsychological Dysfunction in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160: 1809-1816.
- Silverstein AB (1982) Two- and four-subtest short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. *J Consult Clin Psychol* 50: 415-418.
- Simon HA (1974) How big is a chunk? *Science* 183: 482-488.
- Simons JS, Spiers HJ (2003) Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nat Rev Neurosci* 4: 637-648.
- Simpson MD, Lubman DI, Slater P, Deakin JF (1996) Autoradiography with [³H]8-OH-DPAT reveals increases in 5-HT(1A) receptors in ventral prefrontal cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 39: 919-928.

- Sirota P, Pannet I, Koren A, Tchernichovsky E (2006) Quetiapine versus olanzapine for the treatment of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 21: 227-234.
- Smith E, Jonides J, Marshuetz C, Koeppel RA (1998) Components of verbal working memory: evidence from neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 876-882.
- Smith EE, Jonides J (1998) Neuroimaging analyses of human working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 12061-12068.
- Smits L, Pedersen C, Mortensen P, van Os J (2004) Association between short birth intervals and schizophrenia in the offspring. *Schizophr Res* 70: 49-56.
- Soares JC, Innis RB (1999) Neurochemical brain imaging investigations of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 46: 600-615.
- Sommer T, Rose M, Weiller C, Buchel C (2005) Contributions of occipital, parietal and parahippocampal cortex to encoding of object-location associations. *Neuropsychologia* 43: 732-743.
- Spalletta G, Tomaiuolo F, Marino V, Bonaviri G, Trequattrini A, Caltagirone C (2003) Chronic schizophrenia as a brain misconnection syndrome: a white matter voxel-based morphometry study. *Schizophr Res* 64: 15-23.
- Spataro J, Mullen PE, Burgess PM, Wells DL, Moss SA (2004) Impact of child sexual abuse on mental health: prospective study in males and females. *Br J Psychiatry* 184: 416-421.
- Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R, Wittchen HU, van Os J (2004) Early maternal stress and health behaviours and offspring expression of psychosis in adolescence. *Acta Psychiatr Scand* 110: 356-364.
- Speer NK, Jacoby LL, Braver TS (2003) Strategy-dependent changes in memory: effects on behavior and brain activity. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3: 155-167.
- Spencer KM, Nestor PG, Niznikiewicz MA, Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW (2003) Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J Neurosci* 23: 7407-7411.
- Spencer KM, Nestor PG, Perlmutter R, Niznikiewicz MA, Klump MC, Frumin M, Shenton ME, McCarley RW (2004) Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 17288-17293.
- Spindler KA, Sullivan EV, Menon V, Lim KO, Pfefferbaum A (1997) Deficits in multiple systems of working memory in schizophrenia. *Schizophr Res* 27: 1-10.
- Squire LR, Stark CE, Clark RE (2004) The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci* 27: 279-306.
- Stam CJ (2000) Brain dynamics in theta and alpha frequency bands and working memory performance in humans. *Neurosci Lett* 286: 115-118.
- Stanislaw H, Todorov N (1999) Calculation of signal detection theory measures. *Behav Res Meth Instru Comput* 31: 137-149.
- Stark CE, Squire LR (2003) Hippocampal damage equally impairs memory for single items and memory for conjunctions. *Hippocampus* 13: 281-292.
- Stefanis N, Frangou S, Yakeley J, Sharma T, O'Connell P, Morgan K, Sigurdsson T, Taylor M, Murray R (1999) Hippocampal volume reduction in schizophrenia: effects of genetic risk and pregnancy and birth complications. *Biol Psychiatry* 46: 697-702.
- Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, Bakoula C, Stefanis CN, van Os J (2004) Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction* 99: 1333-1341.

Stefurak DL, Boynton RM (1986) Independence of memory for categorically different colors and shapes. *Percept & Psychophys* 39: 164-174.

Suddath RL, Christison GW, Torrey EF, Casanova MF, Weinberger DR (1990) Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med* 322: 789-794.

Sumiyoshi T, Stockmeier CA, Overholser JC, Dilley GE, Meltzer HY (1996) Serotonin1A receptors are increased in postmortem prefrontal cortex in schizophrenia. *Brain Res* 708: 209-214.

Sun Z, Wang F, Cui L, Breeze J, Du X, Wang X, Cong Z, Zhang H, Li B, Hong N, Zhang D (2003) Abnormal anterior cingulum in patients with schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport* 14: 1833-1836.

Sundquist K, Frank G, Sundquist J (2004) Urbanisation and incidence of psychosis and depression: follow-up study of 4.4 million women and men in Sweden. *Br J Psychiatry* 184: 293-298.

Sutherland RJ, Rudy JW (1989) Configural association theory: the role of the hippocampal formation in learning, memory, and amnesia. *Psychobiology* 17/2: 129-144.

Suzuki M, Zhou SY, Takahashi T, Hagino H, Kawasaki Y, Niu L, Matsui M, Seto H, Kurachi M (2005) Differential contributions of prefrontal and temporolimbic pathology to mechanisms of psychosis. *Brain* 128: 2109-2122.

- T -

Takahashi T, Suzuki M, Zhou SY, Tanino R, Hagino H, Niu L, Kawasaki Y, Seto H, Kurachi M (2006) Temporal lobe gray matter in schizophrenia spectrum: A volumetric MRI study of the fusiform gyrus, parahippocampal gyrus, and middle and inferior temporal gyri. *Schizophr Res*.

Talairach J, Tournoux P (1988) Co-planar stereotaxic atlas of the human brain 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Talbot K, Eidem WL, Tinsley CL, Benson MA, Thompson EW, Smith RJ, Hahn CG, Siegel SJ, Trojanowski JQ, Gur RE, Blake DJ, Arnold SE (2004) Dysbindin-1 is reduced in intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia. *J Clin Invest* 113: 1353-1363.

Tallon-Baudry C, Bertrand O, Fischer C (2001) Oscillatory synchrony between human extrastriate areas during visual short-term memory maintenance. *J Neurosci* 21: RC177.

Tek C, Gold J, Blaxton T, Wilk C, McMahon RP, Buchanan RW (2002) Visual perceptual and working memory impairments in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 59: 146-153.

Tesche CD, Karhu J (2000) Theta oscillations index human hippocampal activation during a working memory task. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 919-924.

Theberge J, Al Semaan Y, Williamson PC, Menon RS, Neufeld RW, Rajakumar N, Schaefer B, Densmore M, Drost DJ (2003) Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects measured with 4.0-T proton MRS. *Am J Psychiatry* 160: 2231-2233.

Theberge J, Bartha R, Drost DJ, Menon RS, Malla A, Takhar J, Neufeld RW, Rogers J, Pavlosky W, Schaefer B, Densmore M, Al Semaan Y, Williamson PC (2002) Glutamate and glutamine measured with 4.0 T proton MRS in never-treated patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Am J Psychiatry* 159: 1944-1946.

Tibbo P, Hanstock C, Valiakalayil A, Allen P (2004) 3-T proton MRS investigation of glutamate and glutamine in adolescents at high genetic risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161: 1116-1118.

Tomiyama G (1990) Chronic schizophrenia-like states in methamphetamine psychosis. *Jpn J Psychiatry Neurol* 44: 531-539.

Tononi G, Edelman GM (1998) Consciousness and complexity. *Science* 282: 1846-1851.

Tononi G, Edelman GM (2000) Schizophrenia and the mechanisms of conscious integration. *Brain Res Brain Res Rev* 31: 391-400.

Traub RD, Spruston N, Soltesz I, Konnerth A, Whittington MA, Jefferys GR (1998) Gamma-frequency oscillations: a neuronal population phenomenon, regulated by synaptic and intrinsic cellular processes, and inducing synaptic plasticity. *Prog Neurobiol* 55: 563-575.

Treisman, A. Object tokens, binding and visual memory. Non publié

Treisman A, Schmidt H (1982) Illusory conjunctions in the perception of objects. *Cognitive Psychology* 14: 107-141.

Treisman A (1988) Features and objects: the fourteenth Bartlett memorial lecture. *Q J Exp Psychol A* 40: 201-237.

Treisman A (1998) Feature binding, attention and object perception. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 353: 1295-1306.

Treisman AM, Gelade G (1980) A feature-integration theory of attention. *Cognitive Psychology* 12: 97-136.

Tsai G, Passani LA, Slusher BS, Carter R, Baer L, Kleinman JE, Coyle JT (1995) Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Arch Gen Psychiatry* 52: 829-836.

Tsai G, Yang P, Chung LC, Lange N, Coyle JT (1998) D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 44: 1081-1089.

Tsal Y (1989) Do Illusory Conjunctions Support the Feature Integration Theory? A Critical Review of Theory and Findings. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 15: 394-400.

Tsukiura T, Fujii T, Takahashi T, Xiao R, Inase M, Iijima T, Yamadori A, Okuda J (2001) Neuroanatomical discrimination between manipulating and maintaining processes involved in verbal working memory; a functional MRI study. *Brain Res Cogn Brain Res* 11: 13-21.

- U -

Ulas J, Cotman CW (1993) Excitatory amino acid receptors in schizophrenia. *Schizophr Bull* 19: 105-117.

Uranova NA, Orlovskaya DD, Apel K, Klintsova AJ, Haselhorst U, Schenk H (1991) Morphometric study of synaptic patterns in the rat caudate nucleus and hippocampus under haloperidol treatment. *Synapse* 7: 253-259.

- V -

Vallar G, Baddeley AD (1984) Fractionation of working memory: neuropsychological evidence for a phonological short-term store. *J Verb Learn Verb Behav* 23: 151-161.

van Os J, Krabbendam L, Myin-Germeys I, Delespaul P (2005) The schizophrenia envirome. *Curr Opin Psychiatry* 18: 141-145.

Veen ND, Selten JP, van dT, I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS (2004) Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161: 501-506.

Verdoux H, Geddes JR, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, Heun R, McCreadie RG, McNeil TF, O'Callaghan E, Stober G, Willinger MU, Wright P, Murray RM (1997) Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry* 154: 1220-1227.

Vermersch AI, Gaymard BM, Rivaud-Pechoux S, Ploner CJ, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C (1999) Memory guided saccade deficit after caudate nucleus lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66: 524-527.

Vermersch AI, Muri RM, Rivaud S, Vidailhet M, Gaymard B, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C (1996) Saccade disturbances after bilateral lentiform nucleus lesions in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60: 179-184.

Vita A, Dieci M, Giobbio GM, Caputo A, Ghiringhelli L, Comazzi M, Garbarini M, Mendini AP, Morganti C, Tenconi F, . (1995) Language and thought disorder in schizophrenia: brain morphological correlates. *Schizophr Res* 15: 243-251.

Vogel EK, Woodman GF, Luck SJ (2001) Storage of features, conjunctions and objects in visual working memory. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 27: 92-114.

von der MC (1995) Binding in models of perception and brain function. *Curr Opin Neurobiol* 5: 520-526.

von der MC, Schneider W (1986) A neural cocktail-party processor. *Biol Cybern* 54: 29-40.

- W -

Walker MA, Highley JR, Esiri MM, McDonald B, Roberts HC, Evans SP, Crow TJ (2002) Estimated neuronal populations and volumes of the hippocampus and its subfields in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159: 821-828.

Wang F, Sun Z, Du X, Wang X, Cong Z, Zhang H, Zhang D, Hong N (2003) A diffusion tensor imaging study of middle and superior cerebellar peduncle in male patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 348: 135-138.

Warnick EL, Allen DN (2005) Verbal and spatial working memory differences among individuals with familial and non-familial risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 77: 361-362.

Waters FA, Maybery MT, Badcock JC, Michie PT (2004) Context memory and binding in schizophrenia. *Schizophr Res* 68: 119-125.

Webster MJ, Shannon WC, Herman MM, Hyde TM, Kleinman JE (2001) Synaptophysin and GAP-43 mRNA levels in the hippocampus of subjects with schizophrenia. *Schizophr Res* 49: 89-98.

Weickert CS, Straub RE, McClintock BW, Matsumoto M, Hashimoto R, Hyde TM, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE (2004) Human dysbindin (DTNBP1) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain. *Arch Gen Psychiatry* 61: 544-555.

Weiss AP, Schacter DL, Goff DC, Rauch SL, Alpert NM, Fischman AJ, Heckers S (2003) Impaired hippocampal recruitment during normal modulation of memory performance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53: 48-55.

Wheeler ME, Treisman AM (2002) Binding in short-term visual memory. *J Exp Psychol Gen* 131: 48-64.

Wilkinson D, Halligan P (2004) The relevance of behavioural measures for functional-imaging studies of cognition. *Nat Rev Neurosci* 5: 67-73.

Woods SW (2003) Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 64: 663-667.

- X -

Xu Y (2002) Encoding color and shape from different parts of an object in visual short-term memory. *Percept Psychophys* 64: 1260-1280.

Xu, Y (sous presse) Encoding objects in visual short-term memory: The roles of location and connectedness. *Perception & Psychophysics* 2005.

- Y -

Yang HW, Lin YW, Yen CD, Min MY (2002) Change in bi-directional plasticity at CA1 synapses in hippocampal slices taken from 6-hydroxydopamine-treated rats: the role of endogenous norepinephrine. *Eur J Neurosci* 16: 1117-1128.

Young CE, Arima K, Xie J, Hu L, Beach TG, Falkai P, Honer WG (1998) SNAP-25 deficit and hippocampal connectivity in schizophrenia. *Cereb Cortex* 8: 261-268.

- Z -

Zaidel DW, Esiri MM, Harrison PJ (1997) Size, shape, and orientation of neurons in the left and right hippocampus: investigation of normal asymmetries and alterations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154: 812-818.

Zakzanis KK, Heinrichs RW (1999) Schizophrenia and the frontal brain: a quantitative review. *J Int Neuropsychol Soc* 5: 556-566.

Zarahn E, Aguirre G, D'Esposito M (2000) Replication and further studies of neural mechanisms of spatial mnemonic processing in humans. *Brain Res Cogn Brain Res* 9: 1-17.

Zarahn E, Aguirre GK, D'Esposito M (1999) Temporal isolation of the neural correlates of spatial mnemonic processing with fMRI. *Brain Res Cogn Brain Res* 7: 255-268.

Zavitsanou K, Ward PB, Huang XF (2002) Selective alterations in ionotropic glutamate receptors in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 27: 826-833.

Zhang D, Zhang X, Sun X, Li Z, Wang Z, He S, Hu X (2004) Cross-modal temporal order memory for auditory digits and visual locations: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 22: 280-289.

Zubin J, Spring B (1977) Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 86: 103-126.

Annexes

Annexe1. Consentements pour les études 1 et 2

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT SUJETS SAINS

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 aux sujets sains 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, sachant que 2 ou 3 séances seront nécessaires.

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 SUJETS SAINS

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 l'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. Il est acquis que ce maintien en mémoire est plus altéré dans certaines configurations que dans d'autres chez certains patients atteints de troubles psychiatriques. Votre participation à cette étude permettra de disposer d'un niveau de référence auquel les patients pourront être comparés.

Cette étude se déroulera sur 2 ou 3 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** à Clinique Psychiatrique à 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 la dernière séance.

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 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 à 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.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT PATIENTS

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 aux patients 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, sachant que 2 ou 3 séances seront nécessaires.

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 PATIENTS

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 sur 2 ou 3 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

Annexe 2. Consentements pour l'étude 3

Contrat de recrutement

Le "binding" en mémoire de travail: Étude IRMf-EEG et synchronie en MEG-EEG

(Joindre un RIB)

Je soussigné(e),

Nom.....

Prénom.....

Adresse.....

Date de naissance.....

Accepte de participer à l'étude sus-nommée comprenant une demi-journée de recrutement, un examen d'imagerie par résonance magnétique et un examen magnéto-encéphalographique pour une indemnité totale de 305 €. J'ai bien compris que l'intégralité de la somme ne sera versée qu'en cas de complétion du protocole.

Je suis volontaire pour participer à ces examens. La nature, la durée, le but de l'examen, les risques liés à celui-ci et les événements indésirables éventuels m'ont été exposés. J'ai reçu une réponse satisfaisante à toutes les questions que j'ai posées librement sur cette étude.

Il ne me sera fait aucune administration de substance pharmacologique d'aucune sorte au cours de cet examen.

Mon consentement ne décharge pas le médecin de sa responsabilité

Fait à....., le.....
(lu et approuvé)

Signature du volontaire

Signature du médecin
ou du co-investigateur

ANNEXE 3B - Imagerie

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT SUJETS SAINS

Je soussigné(e),

Nom Prénom

Date de naissance

Adresse.....

.....

Titre identifiant la recherche *Le « binding » en mémoire de travail étude IRMf-EEG et synchronie en MEG-EEG.*

Je déclare avoir reçu et lu la notice d'information aux sujets sains se référant au projet ci-dessus. J'ai bien compris qu'il s'agissait d'une étude de psychologie réalisée en EEG, en IRMf et en MEG.

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 15 € pour la séance de sélection et d'entraînement. Au terme de celle-ci, la poursuite du protocole dépendra de mes performances dans la réalisation de la tâche. Une performance suffisante me permettra de participer aux examens IRMf-EEG et MEG-EEG. Je percevrai une indemnité de 100 € pour ma participation à chacun de ces examens.

Je peux à tout moment me retirer de l'étude et ceci quelle qu'en soit la raison. Mais j'ai bien compris que je ne pourrai prétendre à la prime de 90 € qu'en cas de complétion de l'étude.

J'accepte qu'en cas d'anomalie(s) détectée(s) lors de ces examens, ces informations me soient données et soient transmises au Dr

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 SUJETS SAINS

Titre identifiant la recherche: *Le « binding » en mémoire de travail étude IRMf-EEG et synchronie en MEG-EEG.*

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 l'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. Il est acquis que ce maintien en mémoire est plus altéré dans certaines configurations que dans d'autres chez certains patients atteints de troubles psychiatriques. Votre participation à cette étude permettra de disposer d'un niveau de référence auquel les patients pourront être comparés.

Cette étude comprend une première phase de présentation, d'entraînement et d'évaluation de vos performances. Un niveau optimal est requis pour la participation aux autres examens. Votre performance sera donc évaluée au terme de l'entraînement au cours de cette première séance. Si celle-ci le permet, vous participerez alors à la seconde phase comprenant une séance IRMf-EEG et une séance MEG-EEG selon un ordre aléatoire.

Vous percevrez une indemnité de 15 Å pour la séance de sélection et d'entraînement. Si vous pouvez et si vous acceptez de poursuivre, une indemnité de 100 Å vous sera versée pour votre participation à chaque séance (IRMf-EEG, MEG-EEG). Vous pourrez à tout moment vous retirer de l'étude quelle qu'en soit la raison. Cependant dans ce cas, vous ne bénéficierez pas de la prime de 90 Å versée si vous réalisez l'ensemble de l'étude. Les indemnités vous seront versées une fois que tous les examens auront été réalisés ou lorsque vous déciderez de sortir de l'étude. Vos frais de transport seront pris en charge.

L'étude se déroulera sur 3 demi-journées : une par séance. Toutes les séances incluant une technique d'imagerie seront réalisées sous la supervision d'un médecin.

Sélection des volontaires sains

Il vous sera demandé un examen médical préalable. Il s'agit de vérifier que vous n'avez pas d'antécédents ou de déficits neurologiques, psychiatriques, auditifs ou visuels. Il peut arriver que lors de l'examen 1kM nous découvriions une anomalie ne permettant pas de vous inclure dans ce projet. Dans ce cas, vous en serez informé par l'intermédiaire du même médecin.

Si vous êtes porteur d'un pacemaker (stimulateur cardiaque), d'un appareil pour malentendants, d'une prothèse métallique ou d'un clip vasculaire, votre proximité à un champ magnétique élevé peut présenter un risque mortel pour vous (IRM). Dans tous ces cas, il est impératif que vous ne participiez pas à cette étude. Vous devez en informer l'investigateur dès maintenant.

L'examen IRMf-EEG

L'IRM est une technique d'imagerie employée couramment en médecine depuis plus d'une quinzaine d'années. Cette technique ne nécessite aucune irradiation ionisante et donne des images d'excellente qualité.

L'EEG (électroencéphalogramme) est une technique ancienne qui consiste en l'enregistrement de potentiels électriques extrêmement faibles émis par le cerveau.

Comment se déroule l'examen ?

Cet examen se déroulera à l'institut de physique biologique qui se trouve dans l'hôpital civil de Strasbourg. Vous serez d'abord équipé d'électrodes d'EEG, comme pour un examen de neurologie. Ces électrodes sont posées sur le cuir chevelu et fixées avec une pâte spéciale soluble dans l'eau. Les fils d'EEG sont ensuite immobilisés sur le crâne à l'aide d'un bonnet. Dans le même temps il vous sera posé des électrodes d'électrocardiogramme sur la poitrine. Après vous être débarrassé de tout objet métallique, vous serez placé sur le lit de l'IRM qui sera introduit dans un tunnel de 60 cm de diamètre environ. Comme vous le constaterez, l'acquisition des images génère un bruit important. Pour vous en prémunir vous serez muni d'un casque, et il vous sera proposé le port additionnel de boules Quies. Nous communiquerons avec vous par ce même casque. Des lunettes seront ajustées à votre vue pour vous permettre de suivre la tâche et vous pourrez répondre en appuyant sur les boutons d'une souris. Pendant toute la durée des mises au point et des examens vous aurez la possibilité d'appeler les investigateurs à l'aide d'une poire de sécurité allumant un signal d'alarme sur la console d'acquisition. L'examen sera alors interrompu immédiatement.

L'examen durera 3 heures environ. Votre temps de présence dans la machine devrait être de l'ordre d'1 h ¼. Il est prévu de faire une pause et de vous sortir de l'installation pour pouvoir vous détendre.

Quelles sont les contre-indications et effets indésirables ?

La technique utilisée est parfaitement anodine pour peu que ses contre-indications soient respectées. Celles-ci sont liées aux conditions d'enregistrement, qui se font dans un champ magnétique élevé (10000 fois le champ terrestre). Ainsi toutes les personnes porteuses de matériel magnétisable qui ne peut être retiré avant l'enregistrement ne peuvent pas participer. C'est le cas de certaines valves cardiaques, de clip vasculaire, de prothèses métalliques, d'un pacemaker ou d'un appareil pour les malentendants. De plus, tout objet métallique amené à proximité de l'aimant peut se transformer en projectile et vous heurter. Toutes les mesures possibles sont prises pour éviter la présence d'objets métalliques à proximité de l'appareil. Pour cette raison, vous devrez également vous débarrasser de tout objet métallique avant d'entrer dans la salle d'examen.

L'espace étant étroit, il est possible que vous éprouviez une légère anxiété surtout lors de la première

minute dans la machine. Cependant celle-ci disparaît le plus souvent avec le début des épreuves. Vous pouvez être retiré de l'appareil à tout moment si vous le souhaitez.

Le risque principal connu lié à l'exposition aux ondes électromagnétiques lors de l'examen de résonance magnétique est l'échauffement du tissu. Pour votre sécurité, les séries d'ondes électromagnétiques sont testées avant leur utilisation chez l'homme pour s'assurer que la chaleur dégagée ne dépasse pas un seuil acceptable (0,1°C). En outre, un dispositif automatique interrompt l'examen si pour une raison quelconque l'appareil devait délivrer une puissance trop grande.

Le risque principal connu lié à la présence d'électrodes (EEG et ECG) dans la zone d'exposition aux ondes électromagnétiques est la brûlure de la peau au niveau des électrodes. L'appareil d'EEG employé durant cette expérience est spécialement conçu pour fonctionner avec une IRM et éviter ces risques.

L'examen MEG-EEG

Nous avons vu plus haut que l'activité cérébrale génère de petits courants électriques que l'on peut enregistrer par un EEG. Mais elle génère en même temps de faibles flux magnétiques qu'il est possible d'enregistrer en magnéto-encéphalographie (MEG).

Comment se déroule l'examen ?

Ces deux enregistrements seront effectués dans un même temps à l'hôpital de Rouffach qui est l'un des deux centres français à disposer de ce matériel. Vous serez d'abord équipé d'électrodes d'EEG. Les électrodes seront posées sur le cuir chevelu et fixées avec du collodion qu'il est possible de faire partir à l'eau chaude avec un bon shampoing.

Puis vous serez positionné dans la MEG qui se trouve dans une petite pièce protégée des champs magnétiques par un blindage spécial. Après une phase d'enregistrement de la position des électrodes, l'épreuve pourra commencer.

L'examen durera 5 heures environ. Votre temps de présence dans la machine devrait être de l'ordre d'1 h ¼, il est possible de faire une pause et de vous sortir de l'installation pour pouvoir vous détendre.

Quelles sont les contre-indications et effets indésirables ?

Il n'y a aucun risque connu lié à la réalisation de ces deux examens.

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 ó Clinique Psychiatrique ó

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 médicales et biologiques 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 votre inclusion dans l'étude, vous devez accepter d'être tenu informé d'une éventuelle anomalie de votre anatomie cérébrale que cet examen pourrait révéler. Les résultats vous seront annoncés par l'un des médecins responsables de cette étude, et pourront être transmis au médecin de votre choix.

Pour tout renseignement complémentaire, vous pouvez contacter le Pr J-M Danion 03.88.11.60.37.

ANNEXE 3B Imagerie

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT PATIENTS

Je soussigné(e),

Nom..... Prénom.....

Date de naissance

Adresse.....
.....

Titre identifiant la recherche *Le “binding” en mémoire de frayai! : Étude IRMf-EEG et synchronie en MEG-EEG.*

Je déclare avoir reçu et lu la notice d’information aux patients se référant au projet ci-dessus. J’ai bien compris qu’il s’agissait d’une étude de psychologie réalisée en EEG, en IRMf et en MEG.

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 15 € pour la séance de sélection et d’entraînement. Au terme de celle-ci, la poursuite du protocole dépendra de mes performances dans la réalisation de la tâche. Une performance suffisante me permettra de participer aux examens IRMf-EEG et MEG-EEG. Je percevrai une indemnité de 100 € pour ma participation à chacun de ces examens.

Je peux à tout moment me retirer de l’étude et ceci quelle qu’en soit la raison. Mais j’ai bien compris que je ne pourrai prétendre à la prime de 90 € qu’en cas de complétion de l’étude.

J’accepte qu’en cas d’anomalie(s) détectée(s) lors de ces examens, ces informations me soient données et soient transmises au Dr.....

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”

ANNEXE 2B Imagerie

NOTICE D'INFORMATION PATIENTS

Titre identifiant la recherche: *Le “binding” en mémoire de travail Étude IRMf-EEG et synchronie en MEG-EEG.*

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. Pour cela nous vous demandons d'accepter de passer une série d'exams d'imagerie fonctionnelle cérébrale.

Cette étude comprend une première phase de présentation, d'entraînement et d'évaluation de vos performances. Un niveau optimal est requis pour la participation aux autres exams. Votre performance sera donc évaluée au terme de l'entraînement au cours de cette première séance. Si celle-ci le permet, vous participerez alors à la seconde phase comprenant une séance IRMf-EEG et une séance MEG-EEG selon un ordre aléatoire.

Vous percevrez une indemnité de 15 € pour la séance de sélection et d'entraînement. Si vous pouvez et si vous acceptez de poursuivre, une indemnité de 100 € vous sera versée pour votre participation à chaque séance (IRMf-EEG, MEG-EEG). Vous pourrez à tout moment vous retirer de l'étude quelle qu'en soit la raison. Cependant dans ce cas, vous ne bénéficierez pas de la prime de 90 € versée si vous réalisez l'ensemble de l'étude. Les indemnités vous seront versées une fois que tous les exams auront été réalisés ou lorsque vous déciderez de sortir de l'étude.

L'étude se déroulera sur 3 demi-journées : une par séance. Toutes les séances incluant une technique d'imagerie seront réalisées sous la supervision d'un médecin.

Sélection des volontaires

Il vous sera demandé un examen médical préalable. Il s'agit de vérifier que vous n'avez pas d'antécédents ou de déficits neurologiques, auditifs ou visuels. Il peut arriver que lors de

l'examen IRM nous découvrons une anomalie ne permettant pas de vous inclure dans ce projet. Dans ce cas, vous en serez informé par l'intermédiaire du même médecin.

Si vous êtes porteur d'un pacemaker (stimulateur cardiaque), d'un appareil pour malentendants, d'une prothèse métallique ou d'un clip vasculaire, votre proximité à un champ magnétique élevé peut présenter un risque mortel pour vous (IRM). Dans tous ces cas, il est impératif que vous ne participiez pas à cette étude. Vous devez en informer l'investigateur dès maintenant.

L'examen IRMf-EEG

L'IRM est une technique d'imagerie employée couramment en médecine depuis plus d'une quinzaine d'années. Cette technique ne nécessite aucune irradiation ionisante et donne des images d'excellente qualité.

L'EEG (électroencéphalogramme) est une technique ancienne qui consiste en l'enregistrement de potentiels électriques extrêmement faibles émis par le cerveau.

Comment se déroule l'examen ?

Cet examen se déroulera à l'institut **de physique biologique qui se trouve dans l'hôpital civil** de Strasbourg. Vous serez d'abord équipé d'électrodes d'EEG, comme pour un examen de neurologie. Ces électrodes sont posées sur le cuir chevelu et fixées avec une pâte spéciale soluble dans l'eau. Les fils d'EEG sont ensuite immobilisés sur le crâne à l'aide d'un bonnet. Dans le même temps il vous sera posé des électrodes d'électrocardiogramme sur la poitrine. Après vous être débarrassé de tout objet métallique, vous serez placé sur le lit de l'IRM qui sera introduit dans un tunnel de 60 cm de diamètre environ. Comme vous le constaterez, l'acquisition des images génère un bruit important. Pour vous en prémunir vous serez muni d'un casque, et il vous sera proposé le port additionnel de boules Quies. Nous communiquerons avec vous par ce même casque. Des lunettes seront ajustées à votre vue pour vous permettre de suivre la tâche et vous pourrez répondre en appuyant sur les boutons d'une souris. Pendant toute la durée des mises au point et des examens vous aurez la possibilité d'appeler les investigateurs à l'aide d'une poire de sécurité allumant un signal d'alarme sur la console d'acquisition. L'examen sera alors interrompu immédiatement.

L'examen durera 3 heures environ. Votre temps de présence dans la machine devrait être de l'ordre d' $i\ h\ \frac{1}{4}$. Il est prévu de faire une pause et de vous sortir de l'installation pour pouvoir vous détendre.

Quelles sont les contre-indications et effets indésirables?

La technique utilisée est parfaitement anodine pour peu que ses contre-indications soient respectées. Celles-ci sont liées aux conditions d'enregistrement, qui se font dans un champ magnétique élevé (10000 fois le champ terrestre). Ainsi toutes les personnes porteuses de matériel magnétisable qui ne peut être retiré avant l'enregistrement ne peuvent pas participer. C'est le cas de certaines valves cardiaques, de clip vasculaire, de prothèses métalliques, d'un pacemaker ou d'un appareil pour les malentendants. De plus, tout objet métallique amené à proximité de l'aimant peut se transformer en projectile et vous heurter. Toutes les mesures possibles sont prises pour éviter la présence d'objets métalliques à proximité de l'appareil. Pour cette raison, vous devrez également vous débarrasser de

tout objet métallique avant d'entrer dans la salle d'examen.

L'espace étant étroit, il est possible que vous éprouviez une légère anxiété surtout lors de la première minute dans la machine. Cependant celle-ci disparaît le plus souvent avec le début des épreuves. Vous pouvez être retiré de l'appareil à tout moment si vous le souhaitez.

Le risque principal connu lié à l'exposition aux ondes électromagnétiques lors de l'examen de résonance magnétique est l'échauffement du tissu. Pour votre sécurité, les séries d'ondes électromagnétiques sont testées avant leur utilisation chez l'homme pour s'assurer que la chaleur dégagée ne dépasse pas un seuil acceptable ($0,1^{\circ}\text{C}$). En outre, un dispositif automatique interrompt l'examen si pour une raison quelconque l'appareil devait délivrer une puissance trop grande.

Le risque principal connu lié à la présence d'électrodes (EEG et ECG) dans la zone d'exposition aux ondes électromagnétiques est la brûlure de la peau au niveau des électrodes. L'appareil d'EEG employé durant cette expérience est spécialement conçu pour fonctionner avec une l'IRM et éviter ces risques.

L'examen MEG-EEG

Nous avons vu plus haut que l'activité cérébrale génère de petits courants électriques que l'on peut enregistrer par un EEG. Mais elle génère en même temps de faibles flux magnétiques qu'il est possible d'enregistrer en magnéto-encéphalographie (MEG).

Comment se déroule l'examen ?

Ces deux enregistrements seront effectués dans un même temps à l'hôpital de Rouffach qui est l'un des deux centres français à disposer de ce matériel. Vous serez d'abord équipé d'électrodes d'EEG. Les électrodes seront posées sur le cuir chevelu et fixées avec du collodion qu'il est possible de faire partir à l'eau chaude avec un bon shampoing.

Puis vous serez positionné dans la MEG qui se trouve dans une petite pièce protégée des champs magnétiques par un blindage spécial. Après une phase d'enregistrement de la position des électrodes, l'épreuve pourra commencer.

L'examen durera 5 heures environ. Votre temps de présence dans la machine devrait être de l'ordre d'1 h $\frac{1}{4}$, il est possible de faire une pause et de vous sortir de l'installation pour pouvoir vous détendre.

Quelles sont les contre-indications et effets indésirables ?

Il n'y a aucun risque connu lié à la réalisation de ces deux examens.

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 1CS 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 médicales et biologiques 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 votre inclusion dans l'étude, vous devez accepter d'être tenu informé d'une éventuelle anomalie de votre anatomie cérébrale que cet examen pourrait révéler. Les résultats vous seront annoncés par l'un des médecins responsables de cette étude, et pourront être transmis au médecin de votre choix.

Pour tout renseignement complémentaire, vous pouvez contacter le Pr J-M Danion
03.88.11.60.37.

Résumé

Le binding est un processus essentiel à l'intégration des informations élémentaires en des représentations unifiées et cohérentes du monde. Ainsi, son altération pourrait apparaître comme une reformulation du relâchement des associations dans la schizophrénie. Ce travail vise à étudier le processus de binding en mémoire de travail chez le sujet sain et le patient schizophrène. A cette fin, nous avons mené une double approche :

- par une approche en psychologie cognitive, nous avons montré que les patients présentent un bénéfice similaire aux sujets sains pour la rétention d'informations lorsque celles-ci sont liées plutôt que séparées. De plus, les patients n'éprouvent aucune difficulté particulière pour évaluer le lien entre les items plutôt que les items eux-mêmes.

- par une approche en neuropsychologie cognitive, nous avons cherché à préciser le substrat neuronal impliqué dans la gestion des représentations intégrées grâce à l'IRMf. Les patients présentent un hypofonctionnement des gyri parahippocampiques lors du maintien des informations liées. Cet hypofonctionnement ne s'accompagne pas d'un déficit comportemental particulièrement marqué, suggérant la possibilité d'un mécanisme neuronal de compensation dont la nature reste à préciser.

Dans son ensemble, ce travail contribue à la compréhension des mécanismes cognitifs et neuronaux du processus de binding en mémoire de travail. Il participe également à préciser les bases physiopathologiques de la schizophrénie.

Mots clés : binding – mémoire de travail – IRMf – schizophrénie – gyrus parahippocampique.

Summary

Binding is essential for associating elementary features into coherent and unified representations of the world. Problems with such a process can be understood as a cognitive reformulation of the loss of associations in schizophrenia. The present work seeks to study the binding process in working memory in healthy subjects and patients with schizophrenia. To achieve this goal, we combined a double investigation:

- using a cognitive psychological approach, we showed that patients exhibited a similar benefit than healthy subjects for bound than for separate items. Moreover, patients didn't show particular difficulty for the recognition of the link between items, than for items themselves.

- using a cognitive neuropsychological approach, we aimed at identifying the neuronal bases involved in the processing of integrated representations. Hypoactivity in the parahippocampal gyrus bilaterally was observed for patients during the retention of bound items. But the behavioural expression of this hypofunctioning was not so clear, suggesting compensatory mechanisms which remain to be clarified.

Together, our results contribute to the understanding of cognitive and neuronal mechanisms underlying the binding process in working memory. They also clarify the pathophysiological bases in schizophrenia.

Keywords: binding – working memory – fMRI – schizophrenia – parahippocampal gyrus.