

Université de Montréal

**Les substrats neuronaux sous-tendant le binding
automatique et contrôlé en mémoire de travail
dans la schizophrénie : une étude en IRMf.**

Par Stéphanie Grot

Département des sciences biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès Science (MSc.)
en sciences biomédicales option sciences psychiatriques

Aout, 2015

© Stéphanie Grot, 2015

Université de Montréal

Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé :

Les substrats neuronaux sous-tendant le binding automatique et contrôlé en mémoire de travail
dans la schizophrénie : une étude en IRMf.

Présenté par

Stéphanie Grot

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Linda Booji

Président-rapporteur

Dr. David Luck

Directeur de recherche

Dr. Isabelle Rouleau

Membre du jury

Résumé

Le déficit de mémoire de travail est une des caractéristiques centrales de la schizophrénie et est associé aux problèmes de fonctionnement quotidien des patients. Parmi les différents processus sous-tendus par la mémoire de travail, nous nous intéressons au binding. Le binding est un processus qui permet d'associer plusieurs informations (par exemple, associer le nom d'une personne avec son adresse). En mémoire de travail, les patients schizophrènes ne présentent pas de déficit de binding lorsque les informations sont associées involontairement. Ce type de binding est appelé binding automatique. Cependant, les informations peuvent aussi être associées sous le contrôle volontaire et attentionnel des participants, nous parlons alors de binding contrôlé. À l'heure actuelle, aucune étude n'a été effectuée sur le binding contrôlé en schizophrénie. Notre objectif est de déterminer s'il existe un déficit spécifique de binding contrôlé dans la schizophrénie, et de décrire les substrats neuronaux qui le sous-tendent. Dix-neuf patients schizophrènes et 18 sujets témoins ont effectué une tâche de binding en mémoire de travail dans un scanner IRM. Celle-ci consistait à mémoriser des mots et des positions spatiales dont l'association variait selon deux conditions. Dans la condition de binding contrôlé, les mots et les positions spatiales étaient présentés séparément et les participants devaient faire l'association entre les deux informations eux-mêmes. Dans la condition de binding automatique, les mots étaient d'emblée associés aux positions spatiales. Nos résultats suggèrent que les patients schizophrènes n'auraient pas de déficit de binding automatique alors qu'ils auraient un déficit de binding contrôlé par rapport aux sujets témoins. Le déficit de binding contrôlé serait sous-tendu par des niveaux d'activation plus faibles du cortex préfrontal dorsolatéral. Les processus contrôlés seraient altérés alors que les processus automatiques seraient préservés dans la schizophrénie.

Mots clés : schizophrénie, IRMf, mémoire de travail, binding automatique, binding contrôlé.

Abstract

Working memory deficits are a core feature of schizophrenia and are associated with patient's social functioning issues. Among the different processes underpinned by the working memory, we are interested by the binding process. The binding is a process that allows to associate several features in a coherent whole (eg associate the name of a person with his address). Patients with schizophrenia don't have deficits when they have to associate several features unintentionally. This binding is automatic. However, features can also be bound intentionally under the control of attention; this process called controlled binding hasn't been studied yet in schizophrenia. Our goal is to determine if there is a specific deficit of controlled binding in schizophrenia and specify the neural substrates that underlie this process. Nineteen patients with schizophrenia and 18 matched healthy controls performed a working memory binding task in an fMRI scanner. Participants had to memorize words and locations associated according two conditions. In the controlled binding condition, words and locations were dissociated and the participants had to associate items together. In the automatic binding condition, words were already associated with locations. Our results suggest that patients with schizophrenia would not have a deficit in automatic binding whereas they would have a deficit in controlled binding relative to control subjects. Controlled binding deficit would be underpinned by lower levels of activation of the dorsolatéral prefrontal cortex. Controlled processes would be altered whereas automatic process would be preserved in schizophrenia.

Key words: schizophrenia, fMRI, working memory, automatic binding, controlled binding.

Table des matières

PARTIE 1 : INTRODUCTION	1
1. LA SCHIZOPHRENIE	1
a) <i>Généralités</i>	1
b) <i>Aperçu historique de la schizophrénie</i>	2
c) <i>Le diagnostic de la schizophrénie</i>	4
2. LES DEFICITS COGNITIFS DANS LA SCHIZOPHRENIE	7
a) <i>Aperçu général des déficits cognitifs dans la schizophrénie</i>	7
b) <i>Impact fonctionnel des déficits cognitifs</i>	10
c) <i>L'attention</i>	10
d) <i>La mémoire verbale</i>	13
e) <i>La mémoire visuelle</i>	15
f) <i>La résolution de problème et le raisonnement</i>	16
3. LA MEMOIRE DE TRAVAIL DANS LA SCHIZOPHRENIE	19
a) <i>La mémoire de travail</i>	19
i. Le modèle d'Atkinson et Shiffrin	20
ii. Le modèle de Baddeley.....	21
iii. Le modèle de Cowan	26
b) <i>Les déficits de mémoire de travail dans la schizophrénie</i>	29
i. Les déficits de mémoire de travail	29
ii. Les modalités	30
iii. L'encodage des informations.....	32
iv. Le maintien et la manipulation des informations.....	33
v. La capacité de la mémoire de travail.....	35
c) <i>Les substrats neuronaux sous-tendant la mémoire de travail dans la</i> <i>schizophrénie</i>	36
i. Le cortex préfrontal.....	36
ii. La région pariétale	39
iii. Les activations cérébrales durant les différentes phases de la mémoire de	
travail	40
iv. Le mode par défaut	41
4. LE BINDING EN MEMOIRE DE TRAVAIL DANS LA SCHIZOPHRENIE	42
a) <i>Le binding en mémoire de travail</i>	42
b) <i>Le binding en mémoire de travail dans la schizophrénie</i>	53
c) <i>Les substrats neuronaux du binding en mémoire de travail dans la</i> <i>schizophrénie</i>	56
OBJECTIFS	59
HYPOTHESES	61

PARTIE 2 : METHODOLOGIE.....	63
1. PARTICIPANTS	63
2. OUTILS D’EVALUATION	65
a) <i>Évaluation clinique</i>	65
b) <i>Évaluation neuropsychologique</i>	66
3. LA TACHE COGNITIVE	68
a) <i>Protocole expérimental</i>	68
b) <i>Stimuli</i>	69
4. ACQUISITION DES DONNEES	72
a) <i>Acquisition des données cliniques et démographiques</i>	72
b) <i>Acquisition des données de neuroimagerie</i>	72
5. ANALYSES STATISTIQUES	73
a) <i>Données comportementales</i>	73
b) <i>Analyse des images IRMf</i>	75
i. <i>Prétraitement des images</i>	75
ii. <i>Contrastes</i>	76
PARTIE 3 : RESULTATS	78
1. RESULTATS COMPORTEMENTAUX.....	78
a) <i>Résultats comportementaux pour la condition séparée</i>	78
b) <i>Comparaisons entre le binding automatique et le binding contrôlé</i>	78
c) <i>Association entre le QI et le binding</i>	79
d) <i>Corrélations avec les variables sociodémographiques et cliniques</i>	82
2. DONNEES DE NEUROIMAGERIE.....	83
a) <i>Activations cérébrales sous-tendant le binding automatique</i>	83
b) <i>Activations cérébrales sous-tendant le binding contrôlé</i>	89
c) <i>Activations cérébrales sous-tendant le binding contrôlé par rapport au binding automatique</i>	93
d) <i>Corrélations avec la réponse hémodynamique</i>	96
PARTIE 4 : DISCUSSION.....	99
1. RAPPEL DES RESULTATS	99
2. LE BINDING AUTOMATIQUE ET LE BINDING CONTROLE DANS LA SCHIZOPHRENIE	100
a) <i>Le binding automatique et contrôlé</i>	100
a) <i>Le maintien en mémoire de travail</i>	103
b) <i>Les processus automatiques et contrôlés dans la schizophrénie</i>	105
3. ASSOCIATION ENTRE LE QI ET LE BINDING EN MEMOIRE DE TRAVAIL	107
a) <i>Association avec le QI chez les sujets témoins</i>	107
b) <i>Association avec le QI dans la schizophrénie</i>	108
4. LES SUBSTRATS NEURONAUX SOUS-TENDANT LE BINDING EN MEMOIRE DE TRAVAIL ..	110

<i>a) Les substrats neuronaux sous-tendant le binding automatique.....</i>	<i>110</i>
<i>b) Les substrats neuronaux sous-tendant le binding contrôlé</i>	<i>112</i>
<i>c) Les stratégies d'encodage en mémoire de travail.....</i>	<i>117</i>
5. LIMITES DE L'ETUDE.....	118
6. RECHERCHE FUTURE : LA CONNECTIVITE CEREBRALE ET FONCTIONNELLE SOUS- TENDANT LE BINDING EN MEMOIRE DE TRAVAIL DANS LA SCHIZOPHRENIE	120
CONCLUSION	122
REFERENCES.....	124

Liste des tableaux

(Partie 2)

Tableau I. Tableau récapitulatif des moyennes (et écarts-types) des caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants.

(Partie 3)

Tableau II. Corrélations entre l'indice Pr et les variables sociodémographiques et cliniques chez les patients schizophrènes pour le binding automatique et contrôlé.

Tableau III. Corrélations entre l'indice Pr et les variables sociodémographiques chez les sujets témoins pour le binding automatique et contrôlé.

Tableaux IV. Régions cérébrales sous-tendant le binding automatique chez les sujets témoins, les patients schizophrènes et dans les comparaisons inter-groupes.

Tableau V. Régions cérébrales sous-tendant le binding contrôlé chez les sujets témoins, les patients schizophrènes et dans les comparaisons inter-groupes.

Tableau VI. Régions cérébrales sous-tendant le binding contrôlé par rapport au binding automatique chez les sujets témoins.

Tableau VII. Corrélations entre les résultats comportementaux et les niveaux d'activations du signal BOLD sous-tendant les régions cérébrales activées dans le binding automatique et contrôlé chez les patients schizophrènes et les sujets témoins.

Tableau VIII. Corrélations entre les variables cliniques et les niveaux d'activations du signal BOLD sous-tendant les régions cérébrales activées dans le binding automatique chez les patients schizophrènes.

Liste des figures

(Partie 1)

Figure 1. Schéma illustrant le modèle de la mémoire d'Atkinson & Shiffrin.

Figure 2. Schéma illustrant le modèle de la mémoire de travail de Baddeley.

Figure 3. Schéma illustrant le modèle révisé de la mémoire de travail de Baddeley.

Figure 4. Schéma illustrant le modèle révisé de la mémoire de travail de Cowan.

Figure 5. Graphique illustrant l'hypothèse de la courbe en U de Callicott et al. (1999) représentant le niveau d'activation du cortex préfrontal dorsolatéral en fonction de la charge mnésique chez les patients schizophrènes et les sujets témoins.

(Partie 2)

Figure 6. Schéma du déroulement de la tâche cognitive de binding en mémoire de travail.

(Partie 3)

Figure 7. Graphique de la performance des sujets témoins et des patients schizophrènes (Indice Pr) en fonction du type de binding (automatique et contrôlé).

Figure 8. Graphique de l'indice Pr en fonction du type de binding, automatique et contrôlé, chez les participants ayant un QI élevé (QI+) par rapport à ceux ayant un QI faible (QI-).

Figure 9. Activations cérébrales sous-tendant le binding automatique chez les sujets témoins et chez les patients schizophrènes.

Figure 10. Activations cérébrales sous-tendant le binding automatique dans les comparaisons inter-groupes.

Figure 11. Activations cérébrales sous-tendant le binding contrôlé chez les sujets témoins.

Figure 12. Régions cérébrales ayant des niveaux d'activation plus importants chez les sujets témoins par rapport aux patients schizophrènes dans le binding contrôlé.

Figure 13. Régions cérébrales activées dans le contraste binding contrôlé – binding automatique chez les sujets témoins.

Liste des abréviations

OMS : Organisation mondiale de la santé

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

QI : Quotient Intellectuel

MATRICES : Measurement And Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia

CPT : Continuous Performance Test

WCST : Wisconsin Card Sorting Test

MEG : Magnéto-Encéphalographie

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

BOLD : Blood Oxygen Level Dependent

IUSMM : Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal

mg : milligrammes

SCID : Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR

PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale

WAIS : Weschler Adult Intelligence Scale

CPZ/eq : Equivalent de Chlorpromazine

sec : seconde

UNF : Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle

EPI : Echo-planar Imaging

AC-PC : Anterior Commissure-Posterior Commissure

mm : millimètres

ms : millisecondes

DC : Détection Correcte

FA : Fausse Alarme

ANOVA : Analysis of Variance

α : alpha

SPM : Statistical Parametric Mapping

MNI : Montreal Neuroimaging Institute

FWHM : Full Width at Half Maximum

GLM : General Linear Model

BA : Brodmann Area

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, Dr David Luck, pour son support, sa disponibilité et ses conseils avisés au cours de ces deux années de maîtrise. Son encadrement m'a permis d'acquérir de nouvelles connaissances dans plusieurs domaines de recherche notamment en neuroimagerie et m'a aidé à approfondir mes réflexions. J'aimerais ensuite remercier les personnes que j'ai côtoyées au cours de ces années d'études : Vessela Zaharieva, assistante de recherche au centre de recherche de l'IUSMM impliquée dans le recrutement et l'évaluation des patients schizophrènes inclus dans notre étude ; ma collègue de laboratoire, Marie-Eve Leclerc, étudiante à la maîtrise ; Geneviève Sauvé et Simon Morand-Beaulieu, étudiants au doctorat. J'aimerais aussi remercier, Dr Marc Lavoie, chercheur au centre de recherche de l'IUSMM, pour ses commentaires sur mon mémoire et Dr Stéphane Potvin, chercheur au centre de recherche de l'IUSMM, qui m'a formé sur la technique des méta-analyses. Pour terminer, j'aimerais remercier ma famille et mes amis pour leur soutien.

Partie 1 : Introduction

1. La schizophrénie

a) Généralités

La santé mentale est une importante source de préoccupation pour les différents organismes de santé mondiaux, 450 millions de personnes souffrent de problèmes de santé mentale dans le monde. C'est le domaine de la santé associé au plus fort taux d'invalidité (13 % ; à titre de comparaison, les blessures comptent pour 12 % et les maladies cardiovasculaires pour 10 %). Parmi les six principales causes d'invalidité répertoriées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), quatre sont liées à la maladie mentale, la dépression, l'abus d'alcool, le trouble bipolaire et la schizophrénie (WHO, 2003). En 2014, selon l'OMS (WHO, 2014), la schizophrénie a affecté 21 millions de personnes dans le monde. Au Canada, le *Rapport sur les maladies mentales* publié par Santé Canada (Santé Canada, 2002) rapporte que la prévalence de cette maladie est d'un pour cent de la population.

En 2015, l'Organisation mondiale de la santé indique que la schizophrénie touche plus les hommes (12 millions) que les femmes (9 millions) (WHO, 2015). En effet, l'incidence de cette maladie est plus importante chez les hommes que chez les femmes avec un ratio de 1,42/1 (Aleman et al. 2003). Cependant, plusieurs études ne relèvent pas de différence de prévalence entre les deux genres (Ochoa et al. 2012 ; Sacha et al. 2005 ; McGrath et al. 2008). La schizophrénie apparaît généralement à la fin de l'adolescence, au début de l'âge adulte. Les hommes développent la maladie généralement plus tôt que les femmes. Celles-ci ont tendance à développer plus de symptômes associés à l'humeur (par exemple, une mauvaise régulation des émotions).

Une personne atteinte de schizophrénie possède 2 à 2,5 fois plus de chance de mourir précocement par rapport au reste de la population. La maladie engendre le développement de maladies cardiovasculaires, métaboliques ou infectieuses à un taux supérieur à celui rencontré dans la population générale et qui peuvent aboutir au décès du patient. Par exemple, la prévalence du diabète est 2 à 3 fois plus grande chez les patients schizophrènes à cause de leur mode de vie et de la prise d'antipsychotique qui entraîne un gain de poids. Le taux de suicide chez les patients schizophrènes est aussi plus important. Environ 40 à 60 % d'entre eux tentent de se suicider au moins une fois dans leur vie et 10 % en meurent (WHO, 2014). Enfin, l'OMS souligne que 50 % des patients schizophrènes ne reçoivent pas de soins appropriés. Il est donc nécessaire de développer des thérapies adaptées et accessibles à tous les patients.

La schizophrénie a un impact fonctionnel pour les patients. Elle induit des difficultés pour fonctionner normalement au quotidien dans la société. La qualité de vie des patients diminue et ils ont des difficultés à trouver un emploi ou retourner à l'école. Leur capacité à vivre de façon indépendante et à effectuer toutes les activités quotidiennes de base comme tenir son foyer ou aller à l'épicerie diminue (Andreasen, 2000; Bowie & Harvey, 2008; Green, 1996; Green, Kern, Braff, & Mintz, 2000). L'apport de soins appropriés, leur permettrait d'améliorer leur condition de vie, de trouver un travail et de tenir leur foyer, ce qui diminuerait le taux de mortalité prématuré ainsi que les coûts associés à la maladie (Sevy & Davidson, 1995).

Même si la recherche dans le domaine de la schizophrénie a gagné en importance depuis une trentaine d'années environ, cette maladie est connue et décrite depuis la fin du 19^{ème} siècle.

b) Aperçu historique de la schizophrénie

Depuis le début du vingtième siècle, trois psychiatres pionniers ont décrit et ont défini les bases de la schizophrénie qui servent aujourd'hui à décrire son concept (Jablensky, 2010).

En 1896, Emil Kraepelin reprend le concept de la psychose et le précise en le divisant en deux groupes sur la base de ses observations, de l'évolution et de l'issue de la maladie. Le premier sous-groupe, nommé *manic-depression*, inclut les patients présentant des épisodes psychotiques avec une complète rémission des symptômes, et le deuxième sous-groupe, nommé *dementia praecox*, inclut les patients ayant une évolution chronique des symptômes psychotiques progressant jusqu'à un état d'infirmité. Dans ce deuxième sous-groupe, il considère que le symptôme le plus important n'est pas la psychose, mais les anomalies observées dans les processus cognitifs et émotionnels.

En 1908, Eugen Bleuler transforme le concept de *dementia praecox* en mettant l'accent sur l'occurrence d'un processus impliquant la perte d'association dans plusieurs fonctions psychiques. Il le considère comme le phénomène essentiel de la *dementia praecox* qu'il renomme schizophrénie. Le terme « schizophrène » signifie littéralement « esprit divisé ». Il reprend l'idée de Kraepelin que la maladie est chronique et invalidante et rajoute que ces deux stades sont inévitables. Il sépare les symptômes de la schizophrénie en deux groupes : les symptômes fondamentaux et les symptômes accessoires. Les symptômes fondamentaux comprennent la perte de continuité des associations, la perte de réponse affective, la perte d'attention, la perte de volition, l'ambivalence et l'autisme (comparable aux symptômes négatifs). Il pense que les symptômes fondamentaux sont présents chez tous les schizophrènes et tendent à être présents seulement dans la schizophrénie. Les symptômes accessoires comprennent les délires et les hallucinations auditives. Les symptômes accessoires peuvent être présents dans d'autres troubles mentaux.

En 1959, Schneider définit les manifestations psychotiques comme les symptômes centraux de la schizophrénie qu'il désigne comme les « symptômes de premier rang » (par

exemple, les pensées audibles, les voix qui discutent avec le patient). Les symptômes de premier rang sont incorporés dans le DSM-3.

Dès les premières descriptions des symptômes de la schizophrénie, la présence de déficits cognitifs est mise en avant. Kraepelin et Bleuler mettent l'accent sur les troubles cognitifs et notamment des problèmes d'attention et de fonctions exécutives. Ce dernier les considère comme étant les symptômes fondamentaux de cette maladie.

c) Le diagnostic de la schizophrénie

La schizophrénie porte atteinte à la capacité de penser avec créativité et imagination, d'avoir des relations sociales étroites avec d'autres personnes, d'exprimer clairement une idée et de communiquer une émotion. Les patients schizophrènes sont tourmentés avec des idées intrusives telles que des hallucinations auditives ou croient qu'ils sont persécutés.

La 5e version du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)* (APA, 2013) détermine les caractéristiques clés qui définissent les troubles psychotiques :

- Délires : fausses idées ou croyances qui entraînent généralement une mauvaise interprétation des perceptions ou des situations. Ils ne peuvent pas être attribués à l'éducation, au passé social et culturel du patient et ils sont sous-tendus par une forte conviction et une certitude subjective qui ne peut pas être guidé par la logique. Par exemple, la croyance d'être persécuté par la police malgré le manque de preuve.

- Hallucinations : expériences de perception qui se réalisent sans stimulus externe. Elles peuvent se produire dans toutes les modalités sensorielles. La majorité des hallucinations sont auditives. Ce sont souvent des voix, familières ou non, qui sont perçues comme distinctes des pensées de la personne.

- Désorganisation de la pensée : anormalité dans la forme, la structure et le traitement du discours plutôt que de son contenu. Par exemple, le patient va changer de sujets sans lien logique entre les deux ; inventer des mots ; donner des réponses imprécises aux questions et des détails qui ne sont pas nécessaires et ne pas en venir au point essentiel ; répéter une idée ou une réponse inappropriée.

- Désorganisation du comportement et comportements moteurs anormaux (incluant la catatonie) : le comportement désorganisé peut se manifester de multiples façons allant de comportement enfantin à des agitations imprévisibles. Les comportements moteurs anormaux comprennent entre autres le balancement, la stimulation, l'immobilité apathique, la catatonie (diminution de la réactivité à l'environnement) ou les mouvements stéréotypés.

- Les symptômes négatifs : ils incluent l'émoussement affectif ou l'affect plat (réduction des expressions émotionnelles, c'est-à-dire, contact oculaire pauvre, langage corporel réduit et immobilité faciale), l'alogie (pauvreté du langage, manifesté par des réponses brèves, laconiques et vides et l'incapacité d'avoir une conversation suivie) et l'avolition (incapacité à initier et poursuivre des actions dans un but précis).

Selon le DSM5, le patient doit remplir ces six critères pour recevoir le diagnostic de schizophrénie :

- Présenter deux (ou plus) des symptômes suivants depuis une période temps significative durant une période de un mois. Au moins un de ces symptômes doit être 1, 2 ou 3 :
1. Délires ; 2. Hallucinations ; 3. Discours désorganisés ; 4. Comportements désorganisés ou catatoniques ; 5. Symptômes négatifs (diminution de l'expression émotionnelle ou avolition).

- Avoir une ou plusieurs aires majeures de fonctionnement comme le travail, les relations interpersonnelles qui a remarquablement diminué depuis la période précédant le début de la maladie.
- Les signes de perturbation doivent continuer pendant au moins six mois.
- Les troubles schizoaffectifs ou les troubles de l'humeur doivent être exclus.
- Les signes de perturbations ne doivent pas être provoqués par les effets physiologiques d'une substance (drogue, médicament) ou une condition médicale.
- Si un diagnostic d'autisme ou de trouble envahissant du développement est déjà posé, le diagnostic de schizophrénie ne peut être posé que si les délires et les hallucinations sont proéminents depuis au moins un mois.

Toutefois, le DSM-5 ne mentionne pas la présence de déficits cognitifs dans ses critères diagnostiques, leur mention est seulement présente dans la section des caractéristiques associées supportant la maladie. Or, les déficits cognitifs occupent une place centrale dans la symptomatologie de la schizophrénie, ils sont observés dès les premières descriptions de la maladie par Bleuler et Kraepelin. Ils sont considérés comme étant une des caractéristiques fondamentales de la maladie (Silver, Feldman, Bilker, & Gur, 2003) et sont envisagés comme potentiel endophénotype (Barch, 2005; Park & Gooding, 2014). L'endophénotype correspond aux caractéristiques quantitatives et héritables d'une maladie. Ces caractéristiques sont présentes indépendamment de la phase (chronique ou aigue) et de l'état (active ou en rémission) de la maladie, et elles se retrouvent chez les membres de la famille (atteints ou non) à un plus haut taux que la population générale (Braff, Freedman, Schork, & Gottesman, 2007). La recension des écrits a fourni des preuves que les déficits cognitifs sont aussi présents chez les individus à haut risque, les patients en premier épisode psychotique et les patients en phase chronique. Ils sont

transmis génétiquement, les enfants non atteints de patients présentent aussi des déficits cognitifs (Bora et al., 2014). Enfin, ces déficits ne peuvent pas être soignés par les traitements par médicaments antipsychotiques (Keefe, Silva, Perkins, & Lieberman, 1999) et ils ont un impact important sur le fonctionnement quotidien des patients (Green, 1996). Ils sont la cible des nouvelles thérapies pharmacologiques et de remédiation cognitive.

Pour résumer, dans cette première partie, nous avons vu que la schizophrénie est une maladie mentale invalidante décrite depuis le début du 20^{ème} siècle. Des déficits cognitifs sont mentionnés dès les premières études en schizophrénie et ont maintenant une place centrale dans la symptomatologie de cette maladie. Il est donc important de comprendre l'étendu et l'impact de ces déficits pour pouvoir les traiter correctement. Ces déficits cognitifs seront développés dans le contexte de la schizophrénie dans les prochaines sections.

2. Les déficits cognitifs dans la schizophrénie

a) Aperçu général des déficits cognitifs dans la schizophrénie

Malgré les nombreuses preuves mentionnant que les déficits cognitifs sont une partie de la symptomatologie de la schizophrénie et non une conséquence des symptômes ou du traitement, ils ne figurent pas dans les critères diagnostiques du DSM-5 (Hughes et al., 2003). En 1998, Heinrichs & Zakzanis publient l'une des premières méta-analyses sur la cognition dans la schizophrénie qui regroupe 204 études. Ils concluent que 20 à 30 % des patients schizophrènes ont des performances cognitives équivalentes à la population dite normale et que 60 à 70 % ont au moins un faible déficit cognitif. Ces déficits se reflètent par un quotient intellectuel (QI) plus faible que la population générale (Aylward, Walker, & Bettes, 1984). La diminution du niveau de QI est retrouvée dès l'adolescence chez les personnes à haut risque de développer une psychose (Bora et al., 2014). Les patients qui possèdent un diagnostic de premier épisode psychotique ont

un QI plus faible par rapport à leur QI prémorbide (le QI prémorbide est l'estimation du QI avant le début connu ou suspecté de la maladie). Lorsque la maladie devient chronique, celui-ci reste constant (Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone, & Seidman, 2009). Cependant, lorsque le QI est considéré comme covariable pour vérifier si les déficits cognitifs observés ne sont pas seulement un effet de celui-ci, il ressort que 16 à 41 % des patients ne possèdent pas de déficit cognitif. Il y a donc une majorité de patients qui présente des déficits cognitifs spécifiques. Ces derniers se retrouvent au-delà du déficit de QI et sont donc une conséquence directe de la maladie (Palmer et al., 1997; Reichenberg et al., 2009; Wilk et al., 2005). Parmi les différentes fonctions cognitives, le déficit des fonctions exécutives se retrouvent au-delà du déficit de QI (Kremen et al. 2008). En effet, la diminution de QI ne s'explique pas par un déficit cognitif général qui se retrouve dans tous les domaines sous-tendant la mesure de QI, mais par une dissociation entre ces domaines dont certains sont plus altérés que d'autres. Les patients schizophrènes ont un profil cognitif similaire à une dysfonction exécutive dans lequel la compréhension verbale préservée alors que le raisonnement perceptuel, la mémoire de travail et la vitesse de traitement sont altérés (Michel et al. 2013).

Les études montrent que le taux de patients qui présentent un déficit cognitif n'est pas égal à 100 %, reflétant une hétérogénéité de la population. Chaque patient présente un profil particulier par rapport à la présence et l'intensité des différents symptômes et la prise de médicaments antipsychotiques typiques ou atypiques. Ces facteurs ont un impact sur les déficits cognitifs dans la schizophrénie. Les patients avec des symptômes négatifs importants vont présenter des déficits cognitifs importants (Keefe, Poe, Walker, & Harvey, 2006; Lepage, Bodnar, & Bowie, 2014), notamment au niveau des fonctions exécutives (Bagney et al., 2013). Les antipsychotiques atypiques pourraient aussi avoir un impact sur les fonctions cognitives

(Keefe et al., 1999; Weickert & Goldberg, 2005). La prise d'antipsychotique atypique a été associée à la modulation de certaines fonctions cognitives comme la mémoire de travail et les fonctions exécutives. Chez les patients non médicamenteux, les domaines cognitifs les plus déficitaires sont la mémoire verbale, la vitesse de traitement et la mémoire de travail (Fatouros-Bergman, Cervenka, Flyckt, Edman, & Farde, 2014). Enfin, les patients avec un QI faible présentent des déficits dans les habiletés visuospatiales, la mémoire verbale, l'exécution motrice, la perception motrice et l'arithmétique, mais ces déficits sont plus importants dans les domaines de l'abstraction, des fonctions exécutives et de l'attention (Kremen, Seidman, Faraone, & Tsuang, 2001). De Herdt et al. (2013) ont comparé les fonctions cognitives des personnes à risque de psychose qui ont développé une psychose par rapport à ceux qui n'en ont pas développé. Les patients ayant développé une psychose possèdent des déficits de mémoire de travail et d'apprentissage visuel par rapport à ceux qui n'en ont pas développé. Ils ne présentent pas de déficits dans les domaines de l'attention/vigilance, la vitesse de traitement, l'apprentissage verbal et le raisonnement.

Le groupe du projet *Neurocognition Subcommittee for the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia (MATRICS)* a déterminé que les domaines cognitifs déficitaires dans la schizophrénie sont la mémoire de travail, l'attention/vigilance, l'apprentissage verbal et la mémoire, l'apprentissage visuel et la mémoire, le raisonnement et la résolution de problème, la vitesse de traitement et la cognition sociale (De Herdt et al., 2013; Nuechterlein et al., 2004; Nuechterlein et al., 2008). Ces domaines cognitifs sont la base pour les recherches sur la cognition dans les essais cliniques.

b) Impact fonctionnel des déficits cognitifs

Les déficits cognitifs sont associés au devenir clinique des patients schizophrènes et à leur fonctionnement social et professionnel. Les patients schizophrènes présentent des difficultés dans toutes les sphères occupationnelles, sociales et économiques de la vie quotidienne : s'occuper de son habitation (cuisiner), de ses communications (faire un appel téléphonique), de ses finances (compter son argent et payer les factures), de son transport (prendre les transports en commun), planifier des activités récréatives (sortir à la plage et au zoo). En 2000, Green et al. recensent les recherches et conclut que la mémoire verbale, la mémoire immédiate, les fonctions exécutives et la vigilance sont associées au devenir fonctionnel des patients. De même, Milev, Ho, Arndt, & Andreasen (2005) constatent, suite à une étude longitudinale de sept ans de patients ayant eu un premier épisode de psychose, que les domaines de la mémoire verbale, la vitesse de traitement et l'attention sont associés au fonctionnement quotidien. Plus précisément, le déficit de mémoire verbale est prédictif du niveau de déficit dans les activités de loisir et dans les relations interpersonnelles, alors que le déficit d'attention et de vitesse de traitement est associé aux performances de travail réduites. Enfin, les déficits de mémoire de travail et de fonctions exécutives sont associés à une capacité diminuée pour acquérir les aptitudes nécessaires pour fonctionner et notamment pour résoudre les problèmes quotidiens (Revheim et al., 2006).

c) L'attention

L'attention est un processus qui permet de se focaliser sur une cible ou une information pertinente et de la maintenir pour le temps nécessaire à son traitement tout en inhibant les éléments non pertinents. Trois types de processus attentionnels peuvent être distingués, l'attention sélective, l'attention divisée et l'attention soutenue.

L'attention sélective est un processus qui permet de sélectionner spécifiquement les informations qui sont pertinentes pour accomplir une tâche et d'inhiber celles qui ne le sont pas. Elle peut être dirigée de façon contrôlée et consciente vers les cibles ou elle peut être attirée par un stimulus saillant, la direction de l'attention est alors effectuée de façon automatique. Les patients schizophrènes sont capables de diriger leur attention vers les informations saillantes et pertinentes pour les encoder en mémoire de travail (Gold et al., 2006; Lee & Park, 2006). Cependant, lorsque l'information à encoder est entourée de stimuli saillants, ils ont des difficultés pour passer outre ces stimuli pour encoder ceux qui sont pertinents, mais non saillants (Hahn et al., 2010). Les patients schizophrènes ont donc un déficit de contrôle de l'attention, c'est-à-dire qu'ils présentent des déficits quand ils doivent diriger leur attention vers des cibles spécifiques parmi des éléments distracteurs. D'autres études corroborent ces résultats en démontrant que les patients ont de la difficulté à extraire l'information pertinente parmi plusieurs informations dans un contexte spécifique (Fatouros-Bergman et al., 2014; Reichenberg, 2010). Grâce à une tâche de recherche visuelle, Gold, Fuller, Robinson, Braun, & Luck, (2007) montrent que tous les processus attentionnels ne semblent pas être déficitaires dans la schizophrénie. Le contrôle de la sélection (processus déterminant quel stimulus sélectionner parmi plusieurs stimuli) et la sélection d'une information parmi plusieurs règles seraient déficitaires chez les patients schizophrènes alors que l'implémentation de la sélection (processus permettant de sélectionner un stimulus et de supprimer les autres) et la sélection d'une information parmi plusieurs stimuli seraient plutôt épargnées (Luck & Gold, 2008). Ils suggèrent que le déficit d'attention est associé à la diminution des ressources attentionnelles ou à un déficit des processus contrôlés et une prédominance du traitement automatique qui ne serait pas suffisamment inhibé. Peretti, Martin, & Ferreri (2004) proposent que les déficits attentionnels soient liés à un retard dans le traitement précoce de l'information perceptive.

L'attention soutenue permet de maintenir sur une longue période de temps un niveau de ressources attentionnelles suffisant pour effectuer une tâche dans sa totalité. Les tâches de CPT (*continuous performance test*) et de *oddball* sont principalement utilisées pour mesurer l'attention soutenue. Ces tâches consistent à présenter au participant une série de stimuli fréquents entrecoupés de stimuli rares et celui-ci doit signaler la présence des stimuli rares. Les patients schizophrènes présentent un déficit d'attention soutenue. Les études qui utilisent les tâches de CPT ou de *oddball* pour mesurer ce type de déficits dans la schizophrénie rapportent des performances plus faibles chez les patients par rapport aux sujets témoins (Collier et al., 2014; Honey et al., 2005; Liddle, Laurens, Kiehl, & Ngan, 2006; Morey et al., 2005). Par exemple, Nuechterlein et al. (2015) montrent que les patients ont des résultats significativement plus faibles au test de CPT que les sujets témoins à partir de données de 2251 patients dispersés sur cinq sites. Le déficit d'attention soutenue augmente avec le temps requis pour effectuer la tâche, en effet, Hahn et al. (2012) démontrent qu'après 10 minutes, les patients ont des difficultés à maintenir leur performance qui se dégrade au fur et à mesure, jusqu'à la fin du test de 15 minutes. Green (1996) suggère que l'attention soutenue est une caractéristique fondamentale de la schizophrénie liée à la résolution de problème et à l'acquisition d'aptitude.

L'attention divisée permet de partager ses ressources attentionnelles entre plusieurs informations pertinentes. Gray et al. (2014) ont étudié l'attention divisée en utilisant une tâche de « Useful Field of View », ils rapportent que les patients schizophrènes présentent un important déficit d'attention divisée et que le niveau de performance est fortement corrélé aux mesures de mémoire de travail. L'attention divisée reflète aussi un processus exécutif qui se mesure par des protocoles de tâches concurrentes. Les patients présentent d'importants déficits dans ce type de tâche (Raffard & Bayard, 2012).

d) La mémoire verbale

La mémoire verbale est le souvenir verbal conscient de faits, d'idées, d'histoires ou d'évènements qui ont été appris ou expérimentés. Cirillo & Seidman (2003) ont recensé 110 études et ont relevé que parmi celles-ci, 101 rapportaient un déficit de mémoire verbale dans au moins un sous-groupe de patients schizophrènes. Les différentes méta-analyses, sur les troubles cognitifs dans la schizophrénie, rapportent un déficit de mémoire verbale avec des tailles d'effet de 1,03 à 1,41 (Dickinson, Ramsey, & Gold, 2007; Fatouros-Bergman et al., 2014; Rajji, Ismail, & Mulsant, 2009; Reichenberg, 2010).

L'encodage est la première étape de la mémorisation qui consiste à apprendre les informations. Les patients schizophrènes présentent un important déficit d'encodage. Gold et al. (2000) démontrent que le déficit de mémoire verbal dans la schizophrénie n'est pas associé à un oubli rapide, mais plutôt au déficit d'encodage, car les patients schizophrènes ont des performances semblables pour le rappel immédiat et pour le rappel différé. Si le déficit de mémoire verbale était causé par l'oubli rapide des informations, la performance serait meilleure pour le rappel immédiat. Il a été suggéré que le déficit d'encodage serait secondaire aux difficultés pour établir des stratégies pour organiser les informations (Achim & Lepage, 2005; Hazlett et al., 2000; Iddon, McKenna, Sahakian, & Robbins, 1998; Koh, Kayton, & Peterson, 1976). Les patients schizophrènes n'instaurent pas eux-mêmes des stratégies de regroupement sémantique (Gold, Randolph, Carpenter, Goldberg, & Weinberger, 1992; Ragland et al., 2009), mais sont capables de les appliquer quand elles leur sont fournies (Brebion, Amador, Smith, & Gorman, 1997; Heckers, 2001). Ce déficit a été mis en évidence en montrant que les patients ne bénéficient pas spontanément de l'organisation sémantique dans les tâches de rappel verbal. Brebion et al. (1997) utilisent des listes de mots organisés ou non, pour évaluer les stratégies

d'encodage des patients. Ils rapportent que les patients présentent des déficits spécifiques pour rappeler des listes de mots organisables. Ce résultat suggère que les patients n'utilisent pas les propriétés sémantiques des mots pour les encoder efficacement. Similairement, Bonner-Jackson & Barch (2011) manipulent l'encodage stratégique d'informations dans une tâche de mémoire associative dans lequel les patients doivent mémoriser l'association de mots et de scènes. Deux types de stratégies sont effectués à l'encodage, un encodage profond (sémantique) qui consiste à définir si une scène et un mot sont fortement ou faiblement associés, et un encodage superficiel qui consiste à définir la position relative des deux stimuli. Comme les sujets témoins, leur performance est meilleure pour les mots encodés profondément (par exemple, suite à des jugements concret/abstrait ou vivant/non vivant qui nécessite de comprendre le sens du mot) par rapport aux mots encodés superficiellement (par exemple, juger si le mot est écrit en majuscule ou en minuscule et qui ne nécessite pas de comprendre son sens) (Bonner-Jackson, Haut, Csernansky, & Barch, 2005; Koh & Peterson, 1978; Kubicki et al., 2003; Paul, Elvevag, Bokas, Weinberger, & Goldberg, 2005; Ragland et al., 2003). Les patients schizophrènes sont donc capables d'utiliser des stratégies à l'encodage si celles-ci leur sont communiquées explicitement, indiquant qu'ils ont des difficultés pour les initier eux-mêmes (Danion, Huron, Vidailhet, & Berna, 2007).

Chez les sujets sains, la mémoire verbale est sous-tendue par le cortex préfrontal et la région temporale médiane (Johnson et al., 2001 ; Dupont et al., 2002). Le déficit de mémoire verbale est associé à des hypoactivations de la région préfrontale dorsolatérale, ventrolatérale et frontopolaire durant les phases d'encodage et de récupération. Lorsque les stratégies d'encodage sémantique sont fournies aux patients, les niveaux d'activation plus faibles du cortex préfrontal dorsolatéral persistent, mais ceux au niveau ventrolatéral disparaissent (Ragland et al., 2009). Les

auteurs suggèrent que l'activité ventrolatérale compenserait la diminution des niveaux d'activation du cortex dorsolatéral. Le déficit de mémoire verbale associé à des niveaux d'activation plus faible du cortex préfrontal semble faire consensus dans la recension des écrits, la présence d'un déficit au niveau de l'hippocampe est moins claire. Plusieurs études rapportent des niveaux d'activation plus faible de l'hippocampe dans des tâches de mémoire verbale. Par exemple, une méta-analyse souligne des niveaux d'activation plus faibles dans l'hippocampe droit chez les patients schizophrènes (Achim & Lepage, 2005), alors que d'autres observent plutôt des niveaux d'activation plus importants du cortex parahippocampique (Ragland et al., 2009).

e) La mémoire visuelle

Contrairement à la recension des écrits sur la mémoire verbale qui est substantielle, la mémoire visuelle a moins été étudiée dans la schizophrénie. Cependant, il en ressort que les patients schizophrènes présentent un déficit de mémoire visuelle (Aleman, Hijman, de Haan, & Kahn, 1999). Les différentes méta-analyses sur les troubles cognitifs dans la schizophrénie rapportent un déficit de mémoire visuelle avec des tailles d'effet de 0,78 à 1,20 (Dickinson et al., 2007; Fatouros-Bergman et al., 2014; Rajji et al., 2009; Reichenberg, 2010).

Comme pour la mémoire verbale, les déficits de mémoire visuelle sont retrouvés dès le rappel immédiat (Seidman, Stone, Jones, Harrison, & Mirsky, 1998) suggérant des déficits à l'encodage des informations. Comme il a été constaté dans la section précédente, les patients schizophrènes ont des déficits pour organiser l'information efficacement pour les mémoriser. Sullivan, Mathalon, Ha, Zipursky, & Pfefferbaum (1992) rapportent que la stratégie organisationnelle de la copie de la figure de Rey prédit la performance de rappel. Ils concluent que les déficits de mémoire visuelle dans la schizophrénie pourraient être causés par la capacité

réduite à utiliser des stratégies de construction et d'organisation. Seidman, Lanca, Kremen, Faraone, & Tsuang (2003) reprennent le test de la figure de Rey pour vérifier quel type de stratégie les patients utilisent pour résoudre la tâche (stratégie tournée vers la forme générale ou vers le détail) et rapportent que ces derniers utilisent une stratégie de copie par étape, orientée vers le détail plutôt que sur la forme (Kim, Namgoong, & Youn, 2008). Les patients schizophrènes ont un déficit spécifique de mémoire visuelle lorsque la tâche requiert une demande organisationnelle importante (Glahn et al., 2006).

Le déficit de mémoire visuelle dans la schizophrénie est associé au déficit de vitesse de traitement et de mémoire de travail Brebion, David, Jones, & Pilowsky (2009). Il existe une corrélation entre les mesures de vitesse de traitement et les mesures de mémoire visuelle (Andersen et al., 2013; Holthausen et al., 2003; Ojeda et al., 2012). La vitesse de traitement est associée au déficit d'encodage profond en mémoire visuelle. Ils utilisent une tâche de reconnaissance d'images colorées et noir et blanche. Les images colorées sont associées à un encodage profond, car elles contiennent plus de caractéristiques et donc requièrent plus de ressources attentionnelles à l'encodage que les images en noir et blanc. Les auteurs observent que le déficit de vitesse de traitement sous-tend le déficit de mémoire visuelle d'images colorées seulement. Ils rapportent aussi que la mémoire de travail est impliquée dans l'encodage profond des images colorées et concluent que la mémoire de travail et la vitesse de traitement sont impliquées dans les processus mnésiques volontaires. (Brebion, Bressan, Pilowsky, & David, 2011).

f) La résolution de problème et le raisonnement

La résolution de problème et le raisonnement sont des processus appartenant aux fonctions exécutives qui désignent un ensemble de processus cognitifs de haut niveau. Ils

permettent de choisir ou déterminer un but à atteindre, de modifier sa ou ses stratégies (flexibilité), d'être capable de revenir en arrière grâce à des feedbacks et de s'ajuster à ceux-ci pour poursuivre ou modifier un objectif donné. Dans leur modèle théorique, Miyake et al. (2000) suggèrent que les fonctions exécutives peuvent être séparées en trois processus principaux la flexibilité (*Winconsin card sorting test* (WCST)), l'inhibition (test de Stroop), et la mise à jour. Les tests associés nécessitent la capacité de suivre une règle, de pouvoir changer et adapter ses réponses en fonction d'un feedback, et mesurent la persévération et l'inhibition. Les fonctions exécutives sont principalement associées à des activations du cortex préfrontal.

Les patients schizophrènes possèdent d'importants déficits de raisonnement et de résolution de problèmes, de formulation, d'initiation et d'exécution de plans et d'adaptation à leur environnement en fonction du contexte. Les méta-analyses ayant recensées les recherches portant sur les fonctions exécutives rapportent des tailles d'effets de 0,74 à 1,13 (Fatouros-Bergman et al., 2014; Fioravanti, Bianchi, & Cinti, 2012; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Rajji et al., 2009; Reichenberg, 2010; Schaefer, Giangrande, Weinberger, & Dickinson, 2013).

Parmi les différents facteurs mesurés par le WCST, les erreurs de persévération sont les plus caractéristiques dans la schizophrénie (Koren et al., 1998). Les patients schizophrènes effectuent plus d'erreurs de persévération au test du WCST que les sujets témoins, mettant en évidence un déficit pour changer de règle lorsque celle qu'ils appliquent n'est pas la bonne. Les performances des patients au WCST sont corrélées avec leurs performances à différentes tâches de mémoire de travail. Plus les déficits de mémoire de travail sont importants, plus la performance au WCST est faible (Gold, Carpenter, Randolph, Goldberg, & Weinberger, 1997; Huguelet, Zanello, & Nicastro, 2000; Morice & Delahunty, 1996; Park, 1997; Snitz, Curtis, Zald,

Katsanis, & Iacono, 1999). Au niveau cérébral, le déficit au test de WCST est associé à une altération de la fonction préfrontale et hippocampique (Rusch et al., 2008).

Le test de la tour de Hanoi mesure la capacité de planification. Les patients schizophrènes présentent d'importants déficits dans la résolution de ce test. Cette tâche peut être décomposée en deux parties, une première partie qui requiert une importante demande exécutive puis la fin du test qui relève davantage de l'exécution motrice. Gras-Vincendon et al. (1994) rapportent d'une part, des déficits pour résoudre le début du test qui correspond à une résolution de problème, et d'autre part, une capacité préservée pour automatiser la suite de la résolution de ce test. Le déficit de planification est associé à une diminution de l'activité préfrontale dans la schizophrénie (Zhu et al., 2010).

L'interférence couleur-mot de la tâche de Stroop est un test classique pour mesurer l'inhibition. Une méta-analyse portant sur ce test montre que les patients schizophrènes sont moins précis et mettent plus de temps à réaliser la tâche. Ils ont une augmentation de l'effet d'inférence qui est associé à une diminution de l'inhibition cognitive.

Pour résumer, cette partie sur les fonctions cognitives dans la schizophrénie montre que des déficits sont présents dans de nombreux domaines cognitifs et qu'ils ne sont pas une conséquence de la diminution du QI. Les patients schizophrènes ont des difficultés particulières dans le contrôle de l'attention, l'organisation et la mise en place de stratégies associées à des altérations préfrontales et hippocampiques. Goldman-Rakic (1994) suggère que certains déficits observés, notamment au niveau des fonctions exécutives, pourraient être causés par un déficit de mémoire de travail. En effet, la mémoire de travail est un processus cognitif associé à plusieurs fonctions cognitives comme la mémoire à long terme et les fonctions exécutives. De plus, le

déficit de mémoire de travail a un impact important sur le fonctionnement quotidien des patients. Il serait une caractéristique centrale des déficits cognitifs dans la schizophrénie (Johnson et al., 2013; Silver et al., 2003). Dans la prochaine section, les différents concepts associés à la mémoire de travail seront résumés, ainsi que l'ampleur des déficits de mémoire de travail dans la schizophrénie avec les substrats neuronaux qui les sous-tendent.

3. La mémoire de travail dans la schizophrénie

a) La mémoire de travail

La mémoire de travail est une fonction cognitive qui permet de maintenir et de manipuler à court terme les informations nécessaires pour effectuer des tâches cognitives complexes telles que la compréhension du langage, l'apprentissage et le raisonnement (Baddeley, 1992). Par exemple, lorsque l'on navigue dans la circulation routière, il est important de se souvenir des objets environnants (l'emplacement d'une voiture, un mot sur un panneau de circulation) pour quelques secondes même lorsque l'on dirige son regard et son attention dans une autre direction. La mémoire de travail est le processus qui va permettre le stockage et le traitement de ces informations routières sur un court laps de temps.

En 1977, Shiffrin & Schneider (Schneider & Shiffrin, 1977; Shiffrin & Schneider, 1977) proposent un modèle pour expliquer le traitement des informations. Ce modèle est divisé en deux processus, les processus automatiques (non conscients, exécutés rapidement qui demande peu de ressources attentionnelles) et les processus contrôlés (conscients, sensibles à l'interférence, effectués lentement qui demande des ressources attentionnelles importantes). Dans leur théorie, ils proposent que les processus deviennent automatiques après un entraînement permettant leur automatisation. Les processus automatiques et contrôlés en attention sont retrouvés dans la tâche

d'interférence de Stroop, les erreurs relèvent d'un processus automatique tandis que les bonnes réponses relèvent du processus contrôlé. L'attention volontaire est associée au cortex pariétal postérieur bilatéral et l'attention automatique à la jonction temporo-pariétale (Corbetta, Kincade, Ollinger, McAvoy, & Shulman, 2000; Corbetta & Shulman, 2002).

i. Le modèle d'Atkinson et Shiffrin

Un des premiers modèles de la mémoire de travail proposé fut le modèle d'Atkinson & Shiffrin (Atkinson & Shiffrin, 1968). Ils proposent un modèle du fonctionnement de la mémoire qui comprend trois composantes de base: le registre sensoriel, le stockage à court terme et le stockage à long terme. Lorsqu'un stimulus est présenté, il est enregistré dans le registre sensoriel. Ce registre stocke les stimuli qui proviennent de la perception pendant une très courte période de temps. La deuxième composante de base de leur système est le stockage à court terme, qu'ils appellent aussi mémoire de travail. Ce système à capacité limitée maintient les informations provenant du registre sensoriel durant une courte période de temps puis ces informations disparaissent complètement. Le délai de leur désintégration est variable, car il dépend du contrôle des individus qui peuvent utiliser des processus spécifiques pour maintenir l'information en mémoire (par exemple, la répétition). La dernière composante du système est le stockage à long terme. Cette structure recueille les informations provenant du stockage à court terme selon un processus contrôlé ou automatique. Tandis qu'elles sont totalement perdues dans le registre sensoriel ou dans le stockage à court terme, elles restent relativement permanentes dans le stockage à long terme. Les informations peuvent aussi être transférées du stockage à long terme au stockage à court terme. Le flux d'information entre les trois systèmes est en majeure partie, sous le contrôle de l'individu et de ses processus attentionnels.

Cependant, ce modèle n'est pas compatible avec les résultats observés dans des études ultérieures. Le modèle de Atkinson et Shiffrin assume que l'information doit passer par le stockage à court terme pour rejoindre celui à long terme. Un déficit de stockage à court terme engendrerait un déficit dans celui à long terme. Or, certains patients avec des lésions cérébrales présentent des déficits de mémoire à court terme, mais une mémoire à long terme intacte (Ranganath & Blumenfeld, 2005). De plus, la mémoire à court terme est impliquée dans un grand nombre de processus cognitifs comme le raisonnement, la planification ou l'apprentissage et interagit avec l'attention. Dans leur modèle, les auteurs n'impliquent pas l'interaction de ce système avec les fonctions plus exécutives. Enfin, ils ne prennent pas en compte la relation entre le type d'encodage et le stockage à long terme démontrée par Lockhart & Craik (1990). Ces derniers mettent en évidence que l'encodage profond des stimuli verbaux engendre un meilleur stockage à long terme, contrairement à la répétition comme le suggèrent Atkinson et Shiffrin.

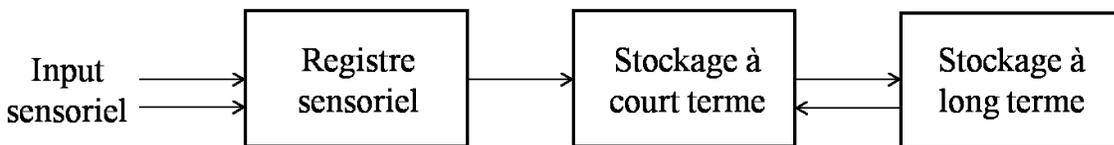


Figure 1 : Schéma illustrant le modèle de la mémoire d'Atkinson & Shiffrin. *Reproduction inspirée de la figure 1 issue d'Atkinson & Shiffrin (1968)*

ii. Le modèle de Baddeley

En tenant compte des lacunes du précédent modèle, Baddeley (1992) propose un autre modèle dans lequel la mémoire de travail n'est plus une seule entité, mais est composée de plusieurs sous-ensembles. Il base son modèle sur une étude de mémoire de travail verbale dans

laquelle les participants effectuent deux tâches concurrentes pour occuper le système de stockage à capacité limitée de la mémoire de travail. Son hypothèse était que l'augmentation de l'empan mnésique entraînerait une diminution de l'espace à capacité limitée, ce qui aurait un impact sur la seconde tâche dont la performance diminuerait progressivement. Le temps de réponse augmente simultanément avec le nombre de chiffres à rappeler. Cependant, la perturbation est loin d'être aussi mauvaise que ce qui était attendu, environ 50 % d'erreur pour l'empan le plus grand et un taux d'erreur moyen autour de 5 %. La tâche concurrente a un impact sur la tâche principale, mais celui-ci n'est pas critique. La performance diminue systématiquement, mais ne s'effondre pas. Baddeley conclue donc que la mémoire de travail n'est pas un seul ensemble unitaire comme le décrivent Atkinson et Shiffrin (Atkinson & Shiffrin, 1968). Il propose un modèle alternatif comprenant trois composantes. Il dissocie la composante attentionnelle de la mémoire de travail et la relie à deux systèmes à capacité limitée : le stockage verbal et le stockage visuospatial (Baddeley, 2012). Les trois composantes de base du modèle de Baddeley sont l'administrateur central, la boucle phonologique et le calepin visuospatial.

L'administrateur central est la composante complexe du modèle. Dans le modèle d'origine, il sous-tend le contrôle attentionnel des deux sous-systèmes esclaves (la boucle phonologique et le calepin visuospatial). Les fonctions de l'administrateur central sont de focaliser l'attention (l'attention est nécessaire pour effectuer des tâches complexes et exigeantes au niveau exécutif); de diviser l'attention entre deux cibles importantes ou deux enchainements de stimulus (lorsque deux tâches impliquant des modalités différentes sont effectuées simultanément, la performance sera égale pour les deux tâches); de permettre d'alterner entre différentes tâches. L'administrateur central est impliqué dans les tâches qui requièrent de

l'attention contrairement à celles qui nécessitent seulement le maintien de l'information (par exemple, compter à rebours de trois en trois, par rapport à simplement maintenir un chiffre).

La boucle phonologique est responsable du maintien des informations verbales qui sont impliquées dans les mécanismes de la perception et la production du langage. Elle permet le maintien des informations à court terme par répétition vocale ou sous-vocale et sous-tend plusieurs phénomènes : l'effet de similarité phonologique (une suite de lettres similaires phonologiquement est rappelée moins précisément qu'un empan de lettres n'ayant pas de similarité phonologique), l'effet de longueur du mot (plus la longueur des mots d'une liste augmente, plus il sera difficile de la rappeler), la suppression articulaire (la présentation concurrente ou subséquente de matériel verbal perturbe la capacité de rappeler une liste de mots), l'effet des sons non pertinents, et la conservation de l'ordre sériel (il est plus difficile de rappeler des chiffres dans un ordre précis).

Le calepin visuospatial est responsable du maintien des informations spatiales et des caractéristiques visuelles comme la forme, la couleur, la luminosité ou le motif. Cette composante a été mise en évidence grâce à des paradigmes de tâches concurrentes (visuelles et spatiales). Les participants présentent un niveau de performance réduit lorsqu'ils effectuent deux tâches visuelles ou spatiales simultanément (Brooks 1968). Par exemple, Della Sala, Gray, Baddeley, Allamano, & Wilson (1999) rapportent que la tâche des blocs de Corsi est sélectivement perturbée par une tâche spatiale et le rappel de patron visuel est sélectivement perturbé par une tâche visuelle. Ces deux processus partageraient les mêmes ressources cognitives.

En 2000, Baddeley observe que plusieurs résultats ne sont pas compatibles avec le modèle initial de la mémoire de travail qui comprend seulement deux sous-systèmes avec une capacité limitée (Baddeley, 2000). Par exemple, dans une tâche de rappel verbal, l'empan mnésique est égal à environ cinq mots non liés et il augmente à 15 mots lorsque ceux-ci forment une phrase. Baddeley suggère qu'il y aurait un autre processus de stockage qui intégrerait les informations des différentes modalités. Il ajoute une nouvelle composante à son modèle : le buffer épisodique. Cette composante permet de maintenir des épisodes ou des « chunks » intégrés dans des codes multidimensionnels. Elle est le lien entre l'administrateur central et la mémoire à long terme, et possède une capacité limitée qui serait de quatre groupes d'information environ. Les associations nécessitent le recrutement des ressources attentionnelles et dépendent de l'administrateur central. La récupération des informations du buffer épisodique est un processus conscient.

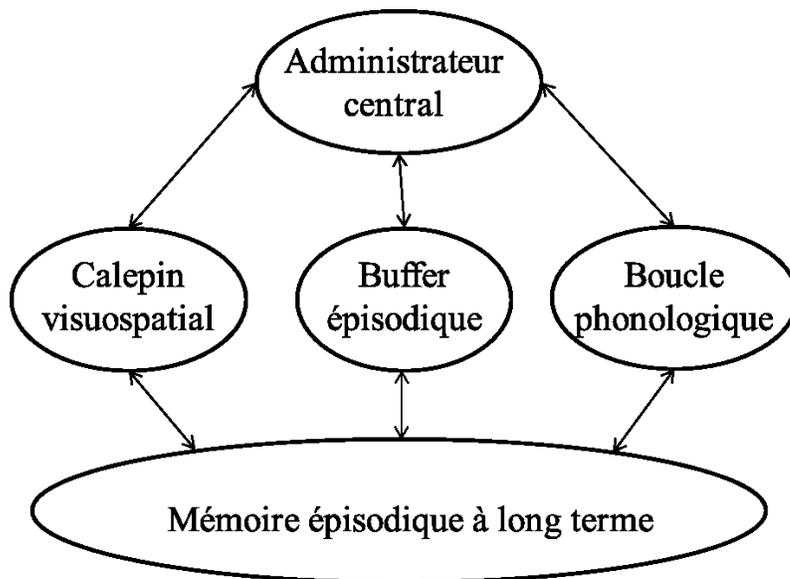


Figure 2 : Schéma illustrant le modèle de base de la mémoire de travail de Baddeley.

Reproduction inspirée de la figure 1 issue de Baddeley (2000).

Ce modèle établi par Baddeley en 2000 contient toutefois quelques limites. Premièrement, il ne prend pas en compte les autres modalités sensorielles comme le goût, les odeurs, la mémoire haptique ou les sons. Ensuite, il assume dans son modèle que, dans le buffer épisodique, les associations sont effectuées de façon consciente, sous le contrôle attentionnel de l'administrateur central. Cependant, certaines associations sont automatiques et ne nécessitent pas d'effort attentionnel conscient. Par exemple, l'association entre un objet et sa couleur ou de plusieurs mots dans une phrase. Ce phénomène est étudié avec une procédure de tâches concurrentes, l'association de plusieurs caractéristiques doit être mémorisée tout en effectuant une tâche exigeante cognitivement (compter à l'envers par trois). Si ces deux systèmes interfèrent, la tâche concurrente devrait être plus déficitaire dans la condition qui nécessite de mémoriser des associations par rapport à la mémorisation d'une seule caractéristique. La performance globale est réduite lorsque deux tâches sont effectuées en même temps, mais cette diminution n'est pas exacerbée dans la condition d'association. L'intégration des caractéristiques visuospatiales d'un objet est effectuée de façon automatique, sans utiliser ses ressources attentionnelles. Baddeley, Allen, & Hitch (2011) constatent que les résultats rapportés dans la recension des écrits sont incompatibles avec sa proposition originale, qui suggère que l'association d'items dans le buffer épisodique est un processus actif, et proposent que cette structure ait aussi une composante passive (Allen, Baddeley, & Hitch, 2006). Ils suggèrent un modèle révisé de la mémoire de travail dans lequel le buffer épisodique est le cœur du modèle et interagit avec les trois autres composantes.

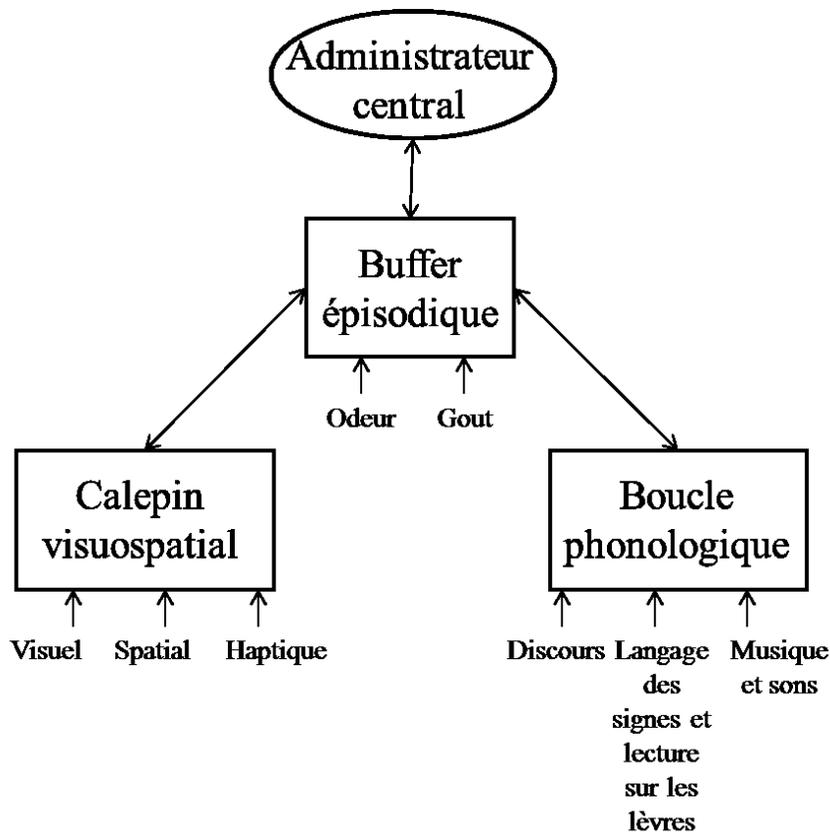


Figure 3 : Schéma illustrant le modèle révisé de la mémoire de travail de Baddeley. *Reproduction inspirée de la figure 8 issue de Baddeley et al. (2011).*

iii. Le modèle de Cowan

En 1988, Cowan propose un modèle de la mémoire de travail alternatif (Cowan, 1988, 2005), qui renvoie à un niveau d'analyse plus général comme pouvaient le proposer Atkinson et Shiffrin (Atkinson & Shiffrin, 1968). En effet, il ne modélise pas la mémoire de travail en plusieurs sous-ensembles différents à l'instar du modèle de Baddeley (2000), mais il suggère que tous les stimuli provenant des sensations perçues ou de la mémoire à long terme sont traités de la même façon dans la mémoire activée.

Dans son modèle, Cowan distingue deux composantes particulières, le sous-ensemble de la mémoire activée situé dans l'ensemble de la mémoire à long terme et le focus de l'attention, portion de la mémoire activée.

La mémoire activée est équivalente aux deux systèmes de stockage passif du modèle de Baddeley (la boucle phonologique et le calepin visuospatial). Le stockage dans ce système est automatique et sans effort. La mémoire activée ne possède pas de limite dans le nombre d'informations pouvant être maintenu, elle est limitée seulement par l'effet d'interférence et le temps. Les informations de même modalité interfèrent davantage entre elles que celles de modalité différente (les informations verbales interfèrent plus avec d'autres informations verbales, etc.) ce qui expliquerait pourquoi la performance diminue lorsque deux tâches de même modalité sont effectuées en même temps. Elles sont dans un état accessible pour une durée limitée seulement (Cowan, 1988). Par exemple, un mot présenté pendant un laps de temps assez court suivi d'un masque pour qu'il ne puisse pas être encodé consciemment sera cité plus rapidement dans une tâche d'amorçage que s'il n'avait pas été présenté auparavant. Cet amorçage inconscient suggère qu'une partie de la mémoire activée n'est pas dans le focus de l'attention. Un autre exemple cité par Cowan est que le sujet d'une conversation terminée depuis quelques secondes peut être facilement rappelé même s'il n'était plus considéré consciemment (Cowan, 1988).

Le focus de l'attention permet le traitement conscient des informations. Cowan (Cowan, 2005) met en parallèle cette composante et le buffer épisodique du modèle de Baddeley (Baddeley, 2000). Il suggère qu'il y a un double contrôle de l'attention, le focus de l'attention et l'exécuteur central (ou contrôle de l'attention). Le focus de l'attention est contrôlé par l'exécuteur central. Il est impliqué à la fois dans le stockage et le traitement des informations et seulement un

nombre limité de groupe d'information peut être maintenu en même temps dans ce système. L'exécuteur central permet de maintenir le focus de l'attention sur les informations en cours de traitement et d'empêcher un stimulus saillant d'interférer avec celui-ci. Les ressources centrales sont nécessaires pour le maintien d'information dans le focus de l'attention contrairement à l'encodage ou à la récupération d'items simples (Morey & Cowan, 2004). L'exécuteur central sous-tend aussi le contrôle du traitement volontaire. Cowan, Fristoe, Elliott, Brunner, & Saults (2006) suggèrent que le focus et le contrôle de l'attention sont corrélés aux mesures d'intelligence.

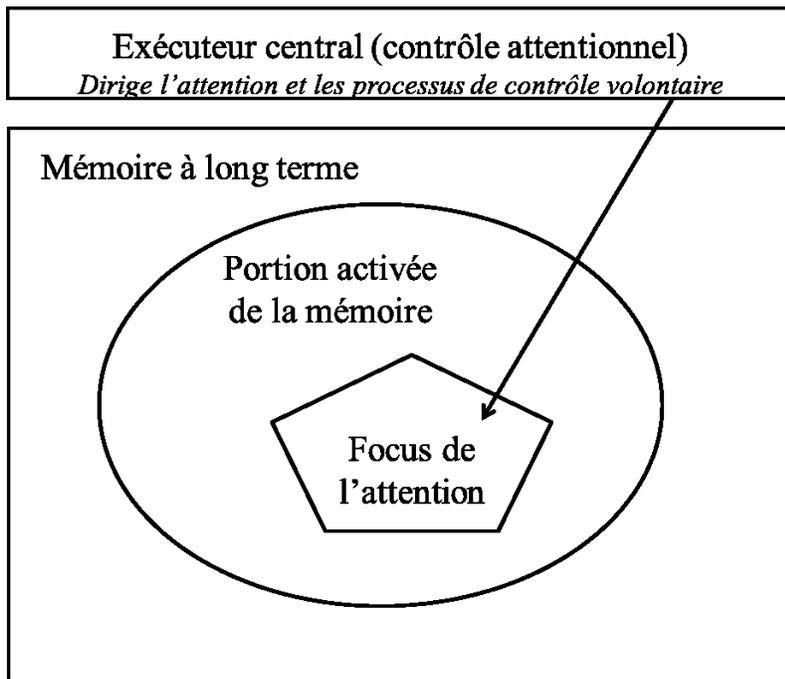


Figure 4 : Schéma illustrant le modèle révisé de la mémoire de travail de Cowan. *Reproduction inspirée de la figure 1 issue de Cowan (2005).*

b) Les déficits de mémoire de travail dans la schizophrénie

i. Les déficits de mémoire de travail

La mémoire de travail est une fonction cognitive qui a été beaucoup étudiée dans la schizophrénie. Plusieurs méta-analyses ont recensé l'ampleur du déficit dans la schizophrénie. Les deux principales méta-analyses, contenant 124 et 187 études, ont trouvé des tailles d'effets modérées à élevées (de $d = 0,45$ à $d = 1,29$) (Forbes, Carrick, McIntosh, & Lawrie, 2009; Lee & Park, 2005). Ces méta-analyses concluent qu'il existe un déficit important et global de mémoire de travail dans la schizophrénie. Cependant, lorsque les différentes fonctions sous-tendues par la mémoire de travail sont observées spécifiquement, il en ressort que ces déficits sont hétérogènes et qu'elles ne sont pas altérées de façon identique. Ces différentes fonctions seront développées dans cette section sur la mémoire de travail dans la schizophrénie.

La mémoire de travail a été décrite par de nombreux auteurs comme étant la composante fondamentale des déficits cognitifs dans la schizophrénie (Goldman-Rakic, 1994; Johnson et al., 2013; Silver et al., 2003). Cette fonction cognitive est impliquée dans plusieurs autres processus cognitifs (Luck & Vogel, 2013). Un déficit de la mémoire de travail aurait donc un impact sur les autres processus cognitifs comme, la mémoire verbale, le raisonnement, la planification et la capacité d'effectuer deux tâches en même temps (Cohen, Braver, & O'Reilly, 1996; Gold, Hahn, Strauss, & Waltz, 2009; Goldman-Rakic, 1994; Silver et al., 2003). Barch (2005) rapporte un lien entre la mémoire de travail et les symptômes de la schizophrénie comme les déficits langagiers. Le déficit de mémoire de travail est aussi associé au fonctionnement social et professionnel des patients (Lysaker, Bell, & Bioty, 1995). Hanlon et al. (2012) démontrent que le déficit de mémoire de travail relationnel est corrélé avec le fonctionnement quotidien. Plus celui-ci est important, plus les patients présentent des déficits de fonctionnement.

Comme chez les sujets sains, les processus exécutifs et attentionnels de la mémoire de travail sont associés à l'intelligence (Cowan et al., 2006) et que les patients schizophrènes ont un QI plus faible, le déficit de mémoire de travail pourrait être une conséquence de la baisse du QI dans la schizophrénie. Cependant, le déficit de mémoire de travail est retrouvé même lorsque le QI est contrôlé (Kremen et al., 2001). Le déficit de mémoire de travail ne serait donc pas une conséquence directe du QI plus bas chez les patients, mais effectivement un problème neurocognitif intrinsèque à la maladie.

Le déficit de mémoire de travail dans la schizophrénie est hétérogène, il va être plus ou moins important en fonction des tâches utilisées (tâches impliquant la manipulation d'informations ou leur maintien seulement), des modalités incluses dans les tâches, et des caractéristiques cliniques des patients schizophrènes.

ii. Les modalités

Les études de mémoire de travail dans la schizophrénie semblent montrer qu'il y aurait un déficit différentiel selon la modalité verbale ou spatiale. En 1992, Park & Holzman publient la première étude sur le déficit de mémoire de travail spatiale dans la schizophrénie (Park & Holzman, 1992). Ils ont utilisé une tâche oculomotrice à réponse différée, dans laquelle les participants mémorisaient l'emplacement d'un cercle noir et suite à un délai de 5 ou 30 secondes, les patients devaient déplacer leurs yeux vers l'emplacement qu'ils avaient mémorisé. Une tâche de distraction était effectuée durant le délai. Ils démontrent que les patients schizophrènes présentent un déficit de mémoire de travail spatiale, quel que soit le délai de maintien de l'information. Cette observation est confirmée par la plupart des études ensuite (Conklin, Curtis, Calkins, & Iacono, 2005; Fraser, Park, Clark, Yohanna, & Houk, 2004; Pirkola et al., 2005). En

2007, une recension des écrits sur les études comportementales en mémoire de travail spatiale en schizophrénie rapporte que sur 33 études recensées, 31 observent un déficit significatif de la mémoire de travail spatiale en schizophrénie avec une grande taille d'effet ($d = 1,0$) (Piskulic, Olver, Norman, & Maruff, 2007). Au niveau de la modalité verbale, les déficits de mémoire de travail sont moins clairs que pour la modalité visuospatiale. Des études démontrent un déficit dans cette modalité avec des tâches de n-back (Barch, Csernansky, Conturo, & Snyder, 2002) ou d'empan de chiffres indirect (Conklin et al. 2000; Stone et al. 1998; Forbes, Carrick, McIntosh, & Lawrie, 2009), tandis que d'autres études ne montrent pas de déficit avec l'utilisation de tâche d'empan de chiffres direct (Cohen, Barch, Carter, & Servan-Schreiber, 1999; Morice & Delahunty, 1996; Park & Holzman, 1992), ou des protocoles expérimentaux (Kim, Matthews, & Park, 2010; Fleming, Goldberg, Gold, & Weinberger, 1995). Lee & Park (2005) rapportent dans leur méta-analyse que les patients schizophrènes auraient un déficit de mémoire de travail plus important dans la modalité visuospatiale que dans la modalité verbale. Les tailles d'effet des études visuospatiales sont plus homogènes (reflétées par un coefficient de robustesse plus important) que les études verbales. Cependant, les études qui ont comparé directement les modalités verbales et visuospatiales en mémoire de travail ne démontrent pas de déficit particulier dans l'une des deux modalités (Barch et al., 2002; Brown et al., 2007; Franke, Gänssicke, Schmitz, Falkai, & Maier, 1999; Walter et al., 2003).

D'autres pistes de réflexion ont été mises en avant dans la recension des écrits pour déterminer les mécanismes qui sous-tendraient le déficit de mémoire de travail dans la schizophrénie et notamment au niveau de l'encodage et du maintien des informations.

iii. L'encodage des informations

Le déficit de mémoire de travail dans la schizophrénie serait causé ou exacerbé par un déficit durant l'encodage d'informations (Haenschel et al., 2007; Hahn et al., 2010; Hartman, Steketee, Silva, Lanning, & McCann, 2003; Mayer, Kim, & Park, 2014; Mayer & Park, 2012; Tek et al., 2002). Les patients schizophrènes ont des déficits dans les fonctions cognitives qui sous-tendent l'encodage, comme la perception, l'attention et la vitesse de traitement.

Deux hypothèses ont été émises pour expliquer le déficit d'encodage dans la schizophrénie (Park & Gooding, 2014). La première hypothèse est que l'encodage serait dégradé ou imprécis à cause d'un mauvais traitement perceptuel des stimuli. Les patients schizophrènes présentent des déficits du traitement perceptuel et celui-ci entraînerait un encodage non optimal des informations (Dias, Butler, Hoptman, & Javitt, 2011; Haenschel et al., 2007). Dias et al. (2011) étudient, grâce aux potentiels évoqués, les ondes cérébrales qui sous-tendent les différentes phases de la mémoire de travail et rapportent que l'amplitude de l'onde cérébrale associée à la perception sensorielle est diminuée chez les patients schizophrènes. Elle contribuerait en partie au déficit d'encodage.

La seconde hypothèse est que l'encodage incorrect des items serait causé par un déficit pour diriger l'attention vers les informations pertinentes (Mayer, Fukuda, Vogel, & Park, 2012). Hahn et al. (2010) suggèrent que les patients ont des difficultés à inhiber les stimuli saillants non pertinents pour encoder les stimuli pertinents. La saillance d'un stimulus a un effet sur l'attention sélective. Les patients présentent des déficits substantiels pour sélectionner une information lorsqu'un stimulus plus saillant que les informations à mémoriser est placé comme distracteur. Ils ont des difficultés à ignorer le stimulus saillant ce qui entraîne un déficit de mémoire de travail,

reflétant une difficulté à diriger ses ressources attentionnelles vers la cible appropriée durant l'encodage. L'eye-tracking est une technique qui suit le mouvement des yeux et qui permet d'étudier le patron d'exploration des stimuli à encoder. Cocchi et al. (2009) utilisent cette technique pour mettre en évidence les difficultés des patients à diriger leur attention vers la cible à encoder et à la sélectionner. Le patron d'exploration des stimuli est différent entre les essais réussis et ceux non réussis, suggérant que les patients utiliseraient des stratégies alternatives pour avoir un encodage optimal. Cependant, lorsque le stimulus saillant est la cible à encoder, les patients sont capables d'encoder et de stocker sélectivement l'information pertinente et d'exclure celle qui ne l'est pas (Gold et al., 2006; Smith, Eich, Cebenoyan, & Malapani, 2011).

Enfin, le déficit de mémoire de travail en schizophrénie serait aussi associé à une diminution de la vitesse de traitement. Les patients schizophrènes ont une vitesse de traitement à l'encodage plus lente que les sujets témoins. Ils ont besoin de deux fois plus de temps pour encoder une cible visuelle simple par rapport aux sujets témoins (Badcock, Badcock, Read, & Jablensky, 2008). De plus, Brebion et al. (2014) montrent que le déficit aux tâches de rappel verbal disparaît lorsque l'on contrôle pour la vitesse de traitement. Une partie du déficit de mémoire de travail dans la schizophrénie est causée par la diminution de la vitesse de traitement.

iv. Le maintien et la manipulation des informations

Lorsque l'encodage est optimisé, des déficits de mémoire de travail persistent notamment pour des tâches avec des stimuli visuospatiaux suggérant que les patients schizophrènes auraient un déficit de maintien ou de récupération (Kim, Park, Shin, Jin Lee, & Kwon, 2006; Tek et al., 2002).

Les tâches de mémoire de travail qui requièrent le maintien d'information durant un court laps de temps sans manipulation sont les tâches de rappel de chiffre et les tests de reconnaissance. Actuellement, la recension des écrits est hétérogène quant à un déficit avec ce type de tâche. Les méta-analyses rapportent un déficit modéré, mais une très grande hétérogénéité (65,7 %) (Forbes et al., 2009), signifiant qu'un grand nombre d'études ne rapportent pas un tel déficit (Cohen et al., 1999; Fleming et al., 1995; Frydecka et al., 2014; Herold et al., 2013; Koike et al., 2013; Kravariti, Morris, Rabe-Hesketh, Murray, & Frangou, 2003; Morice & Delahunty, 1996; Park & Holzman, 1992; Rushe, Woodruff, Murray, & Morris, 1999) alors que d'autres rapportent des déficits (Conklin, Curtis, Katsanis, & Iacono, 2000).

Lorsque les tâches de mémoire de travail nécessitent de manipuler les informations, les patients schizophrènes présentent des déficits évidents. Ces déficits ont été démontrés dans tous les types de modalité et tous les types de tâche (Barch et al., 2002; Coleman et al., 2002; Gooding & Tallent, 2004; Kim, Glahn, Nuechterlein, & Cannon, 2004), pendant des tâches de manipulation (Gold et al., 1997; Kim et al., 2004), d'interférence contrôlée ou de coordination entre de deux tâches (Fleming et al., 1995; Goldberg, Patterson, Taquq, & Wilder, 1998) et de mise à jour de l'information (Perlstein, Dixit, Carter, Noll, & Cohen, 2003; Wongupparaj, Kumari, & Morris, 2015). Les études comparant spécifiquement le maintien et la manipulation, montrent que les patients schizophrènes présentent des déficits lorsqu'ils doivent manipuler et organiser des informations par rapport à la mémorisation simple de stimulus (Cannon et al., 2005; Kim et al., 2004). Cependant, Tan, Choo, Fones, & Chee (2005) ne rapportent pas une telle dissociation entre le maintien et la manipulation de lettres à l'encodage.

v. La capacité de la mémoire de travail

La capacité de la mémoire de travail est le nombre d'items qui peuvent être stockés simultanément. Ce facteur intervient aussi dans le déficit de mémoire de travail. Les patients schizophrènes peuvent stocker moins d'informations par rapport aux sujets témoins, leur capacité de mémoire est réduite (Johnson et al., 2013). Une activité neuronale spécifique sous-tendrait la diminution de la capacité de mémoire de travail dans la schizophrénie. L'amplitude de l'onde cérébrale, mesurée grâce aux potentiels évoqués cognitifs, qui sous-tend la rétention d'informations est corrélée avec la capacité chez les sujets témoins, mais ne l'est pas chez les patients (Leonard et al., 2013). Cette capacité dépend de l'attention (Cowan et al., 2006) et les patients ont un déficit d'attention en schizophrénie. Ce dernier pourrait donc être à l'origine de la diminution de la capacité de la mémoire de travail. Dans une tâche de mémoire de travail visuospatiale, Erickson et al. (2014) évaluent cette hypothèse avec la présence de perturbateurs dans la tâche et démontrent que le déficit d'attention sélectif dans la schizophrénie n'a pas d'impact sur la capacité.

Pour résumer, un déficit global de mémoire de travail dans la schizophrénie, ressort de la recension des écrits, mais celui-ci est hétérogène. Certains aspects de cette fonction cognitive semblent plus altérés que d'autres. Ce déficit tend à être plus important pour les tâches comprenant un aspect exécutif et visuospatial que pour les tâches de maintien simples et verbales et est associé à des difficultés d'encodage et de maintien. Les études de neuroimagerie complètent les études comportementales par l'analyse des substrats neuronaux qui sous-tendent la

mémoire de travail dans la schizophrénie et apportent des preuves supplémentaires du déficit au niveau physiologique.

c) Les substrats neuronaux sous-tendant la mémoire de travail dans la schizophrénie

Chez les sujets sains, les régions cérébrales qui sous-tendent la mémoire de travail sont principalement situées dans le lobe préfrontal et le lobe pariétal. Rottschy et al. (2012) ont effectué une méta-analyse de 113 études de mémoire de travail. Ils rapportent que les régions cérébrales qui sous-tendent ce processus sont situées principalement au niveau du gyrus frontal supérieur, du gyrus frontal inférieur, de l'aire prémotrice supplémentaire et du cortex préfrontal latéral ainsi qu'au niveau du sulcus intrapariétal, du lobule pariétal supérieur et de l'aire pariétale antérieure. Les déficits de mémoire de travail dans la schizophrénie sont sous-tendus par des altérations des niveaux d'activations de ces régions.

i. Le cortex préfrontal

Les premières études ayant eu pour objectif de définir les substrats neuronaux sous-tendant le déficit de mémoire de travail dans la schizophrénie ont conclu que le déficit était associé à une hypoactivation du cortex préfrontal dorsolatéral (hypofrontalité) (Barch et al., 2002; Callicott et al., 2003; Carter et al., 1998; Honey et al., 2003; Hugdahl et al., 2004; Jansma, Ramsey, van der Wee, & Kahn, 2004; Mendrek et al., 2005; Meyer-Lindenberg et al., 2002; Quintana et al., 2003). Une méta-analyse, regroupant 12 études, sur les substrats neuronaux sous-tendant mémoire de travail (mesurée par des tâches de n-back) en schizophrénie, aboutit aussi à cette conclusion (Glahn et al., 2005). Cependant, parmi les 12 études incluses dans cette méta-analyse, seulement sept présentent des résultats pour des comparaisons inter-groupes et les analyses de groupes ne permettent pas de conclure sur l'hyperfrontalité ou l'hypofrontalité entre

les groupes. Cette méta-analyse est donc peu puissante et son résultat est contredit par plusieurs études qui rapportent une hyperactivation du cortex préfrontal dorsolatéral (Callicott et al., 2003; Jansma et al., 2004; Manoach et al., 2000; Quintana et al., 2003) ou qui ne trouvent pas de différence entre les niveaux d'activations des deux groupes dans cette région cérébrale (Honey, Bullmore, & Sharma, 2002; Walter, Vasic, Hose, Spitzer, & Wolf, 2007; Walter et al., 2003).

L'hétérogénéité de résultats rapportés dans la recension des écrits conduit Callicott et al. (2003) à proposer une hypothèse qui stipule que les activations du cortex préfrontal dans la schizophrénie suivent le modèle en U inversé établi chez les sujets témoins, mais décalé vers la gauche. Ce modèle en U inversé stipule que l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral augmente avec la charge mnésique jusqu'à un seuil puis diminue lorsque la charge est trop importante (Callicott et al., 1999). Ce modèle a été mis en évidence, chez les sujets sains, avec une tâche de n-back dans lequel l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral augmente avec la performance jusqu'au 2-back et diminue pour le 3-back, associée avec une diminution de la performance. Cette diminution pourrait être expliquée par un changement de stratégie du participant pour effectuer la tâche très exigeante cognitivement (Rypma, 2006). Chez les patients schizophrènes, l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral sous-tendant une tâche de n-back suivrait aussi ce modèle, mais elle déclinerait à partir de charges mnésiques moins élevées. Une étude utilisant un paradigme de Sternberg comportant un empan mnésique d'une, trois et cinq lettres rapporte une hypoactivation du cortex préfrontal dorsolatéral et du lobule pariétal inférieur pour un faible empan, une hyperactivation pour l'empan intermédiaire et un niveau d'activation équivalent aux sujets témoins pour l'empan le plus grand (Kim, Tura, et al., 2010). En 2006, Van Snellenberg, Torres, & Thornton rapportent une méta-analyse comprenant 33 études sur les

substrats neuronaux qui sous-tendent la mémoire de travail dans la schizophrénie et exposent des résultats qui concordent avec cette hypothèse (Van Snellenberg, Torres, & Thornton, 2006).

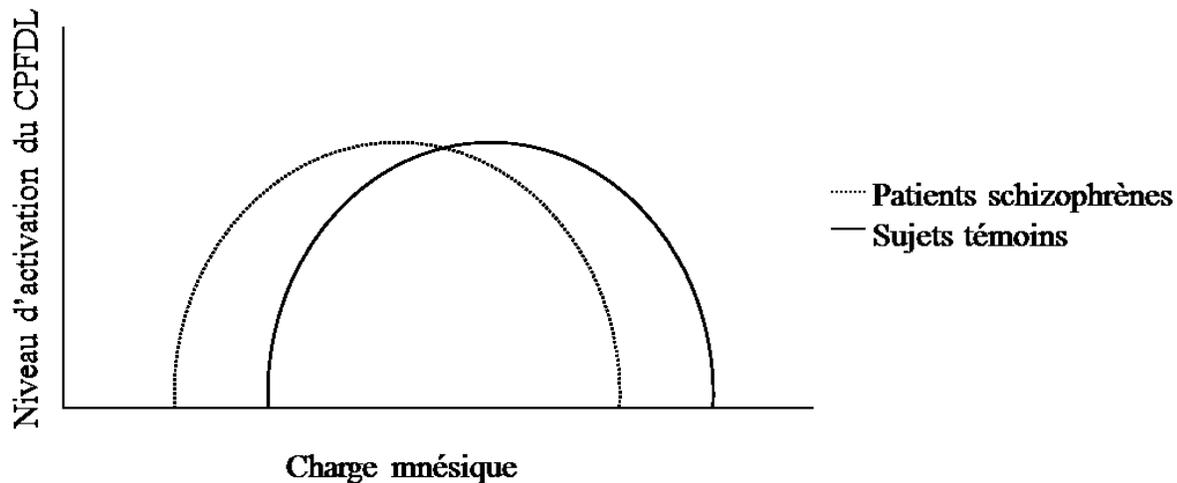


Figure 5 : Graphique illustrant l'hypothèse de la courbe en U de Callicott et al. (1999) représentant le niveau d'activation du CPFDL en fonction de la charge mnésique chez les patients schizophrènes et les sujets témoins. *Reproduction inspirée de la figure 1 issue de Callicott et al. (2003).*

Les patients présenteraient des activations compensatoires au niveau du cortex préfrontal. Tan et al. (2006) ont séparé les patients en deux groupes selon leur performance à une tâche de 2-back (performance élevée et performance faible). Tandis que les sujets témoins ont des activations principalement dans le cortex préfrontal dorsolatéral, les patients ont des activations préfrontales dorsolatérales et ventrolatérales. Le cortex ventrolatéral sous-tend généralement des tâches de mémoire de travail plus simple. Les patients présenteraient des activations dans cette région cérébrale pour compenser l'hypoactivation du cortex préfrontal dorsolatéral. Les réseaux neuronaux recrutés pour compenser ceux qui sont altérés peuvent être aussi issus des autres régions cérébrales. Ragland et al. (2012) étudient la manipulation de l'information durant

l'encodage. Ils comparent la performance des patients schizophrènes dans une tâche où des objets doivent être organisés par ordre de poids pour les encoder par rapport à l'encodage des objets sans réorganisation. Au niveau comportemental, les patients n'ont pas de déficit spécifique pour réorganiser les items à l'encodage. Au niveau cérébral, ils présentent des niveaux d'activations plus faibles du cortex préfrontal dorsolatéral pour l'encodage et le maintien des informations réorganisées et ils recrutent en plus d'autres régions cérébrales comme le lobe temporal. Ces patrons d'activation suggèrent que les patients recrutent des régions cérébrales supplémentaires pour compenser l'hypoactivation préfrontale.

ii. La région pariétale

La région pariétale est aussi associée à la mémoire de travail. Le cortex pariétal dorsal présente des niveaux d'activation plus importants pour une forte demande de mémoire de travail par rapport à une faible demande, indiquant que cette région est impliquée dans l'aspect exécutif de la mémoire de travail. En revanche, la partie ventrale du cortex pariétal est davantage associée au maintien de stimuli verbaux en mémoire de travail (Ravizza, Delgado, Chein, Becker, & Fiez, 2004). Le cortex pariétal postérieur est aussi impliqué dans la classification d'information (Marshuetz, Smith, Jonides, DeGutis, & Chenevert, 2000). Plusieurs études ne rapportent pas de différence entre les patients et les sujets témoins dans les niveaux d'activation de cette région (Cannon et al., 2005; Stevens, Goldman-Rakic, Gore, Fulbright, & Wexler, 1998). Barch & Csernansk (2007) constatent des niveaux d'activation altérés de la région dorsale du cortex pariétal et des niveaux d'activation équivalents aux sujets témoins dans la région ventrale. Leurs résultats suggèrent un déficit au niveau exécutif et des processus préservés dans l'aspect verbal de la mémoire de travail. Les patients schizophrènes présentent aussi une connectivité fronto-pariétale altérée associée à la mémoire de travail. Tan et al. (2006) montrent une connectivité

altérée entre les régions préfrontales et pariétales. Une réorganisation fonctionnelle aurait lieu entre ces deux régions pour compenser l'altération du réseau de base.

iii. Les activations cérébrales durant les différentes phases de la mémoire de travail

Les phases d'encodage, de maintien et de récupération de la mémoire de travail sont sous-tendues par des substrats neuronaux différents (Linden, 2007). En schizophrénie, ces différentes phases sont sous-tendues par des altérations spécifiques. Driesen et al. (2008), avec une tâche de mémoire de travail spatiale, montrent que les patients ont des niveaux d'activation plus faibles du cortex préfrontal durant la phase de maintien alors qu'ils ne retrouvent pas une telle différence lors de l'encodage. Ils rapportent aussi une relation entre les niveaux d'activation du cortex préfrontal entre les trois phases de la mémoire de travail chez les sujets témoins qui n'est pas retrouvée dans la schizophrénie. Anticevic, Repovs, & Barch (2013) étudient les patrons d'activation qui sous-tendent l'encodage et le maintien de stimuli visuels en mémoire de travail entre les patients schizophrènes et les sujets témoins. Ils démontrent que, à l'encodage, les patients présentent des niveaux d'activation plus faibles du cortex préfrontal et un déficit pour désactiver le cortex pariétal durant l'encodage des stimuli. Chez les sujets témoins, la désactivation du cortex pariétal corrèle avec l'activation préfrontale, les patients ne présentent pas une telle relation. Pendant la phase de maintien, les patients présentent des niveaux d'activation plus faible du cortex préfrontal. De même, Schlosser et al. (2008), constatent que durant la phase d'encodage, les patients ont des niveaux d'activations plus faibles du cortex frontal et du cortex cingulaire antérieur, par rapport aux sujets témoins, alors que durant la phase de maintien, ils ont des niveaux d'activations plus importants du cortex frontal et pariétal.

iv. Le mode par défaut

Les différences de niveaux d'activation entre les patients schizophrènes et les sujets témoins pourraient s'expliquer par des difficultés pour activer les régions cérébrales sous-tendant la mémoire de travail, mais aussi par une activité basale altérée du cortex cérébral et une incapacité pour désactiver le mode par défaut (le mode par défaut correspond à l'activité cérébrale lorsqu'une personne ne fait pas de tâche particulière). En plus de présenter des niveaux d'activation plus faibles des réseaux neuronaux en lien avec une tâche de mémoire de travail, les patients schizophrènes ne désactivent pas ceux qui ne sont pas associés à la tâche (le mode par défaut) (Anticevic, Repovs, Shulman, & Barch, 2010; Metzak et al., 2012; Nejad et al., 2011; Pomarol-Clotet et al., 2008). Chez les sujets sains, le manque de désactivation du mode par défaut est associé à l'augmentation des erreurs en mémoire de travail (Anticevic et al., 2010). Kim et al. (2009) démontrent que les patients schizophrènes présentent des déficits d'activations de deux réseaux neuronaux (un réseau impliquant le cortex frontal et pariétal et un réseau dans le cervelet) associés à une tâche de mémoire de travail verbale. Ils rapportent aussi que plusieurs autres réseaux du mode par défaut présentent des altérations. Ces réseaux comprennent entre autres, le cortex préfrontal médian, les aires pariétales postérieures, le cortex cingulaire et les régions parahippocampiques. Le manque de désactivation du lobe temporal médian durant une tâche est soutenu par une activité hippocampique intrinsèque plus importante dans la schizophrénie (Tregellas et al., 2014).

Dans cette troisième partie sur la mémoire de travail dans la schizophrénie, nous avons constaté que la mémoire de travail est un construit complexe, qui comprend plusieurs systèmes et

que dans la schizophrénie, le déficit décrit à travers la recension des écrits ne peut pas être assimilé comme un déficit homogène. Des aspects spécifiques de la mémoire de travail sont plus déficitaires que d'autres, notamment lorsque la tâche requiert le recrutement des processus exécutifs et contrôlés de la mémoire de travail par rapport au stockage passif. Les déficits de mémoire de travail dans la schizophrénie sont sous-tendus par une activité anormale de nombreuses régions cérébrales, mais aussi une connectivité dysfonctionnelle entre ces régions. Dans les différents modèles théoriques, l'association des informations occupent une place centrale (par exemple, le buffer épisodique dans le modèle de Baddeley) mais ce processus a peu été étudiée dans la schizophrénie jusqu'à aujourd'hui, et ses bases pathophysiologiques ne sont pas complètement définies.

4. Le binding en mémoire de travail dans la schizophrénie

a) Le binding en mémoire de travail

Le binding est un processus cognitif qui permet d'associer plusieurs informations. Lorsque nous percevons ou que nous mémorisons un événement, les différentes caractéristiques qui le composent sont traitées dans un système distribué comme des ensembles d'unités séparées, par conséquent, ces éléments doivent être associés et séparés des autres éléments appartenant à une information différente. Par exemple, la forme, la couleur et la position d'un objet sont traitées séparément et sont ensuite associés pour permettre une représentation de cet objet.

Pour mémoriser et manipuler un objet en mémoire de travail, ses diverses caractéristiques (par exemple, forme, couleur, position spatiale et direction du mouvement) doivent être associées. Les représentations unifiées en mémoire reposent sur le binding de ses caractéristiques qui permet de les intégrer en une seule entité. Le binding est un processus qui est présent dans la

vie de tous les jours et dans de multiples processus cognitifs comme la mémoire épisodique, la navigation spatiale, le traitement conceptuel, le traitement de scène et la mémoire de travail. Par exemple, il permet d'associer le nom d'une personne à son numéro de téléphone.

Vogel et ses collaborateurs (Luck & Vogel, 1997; Vogel, Woodman, & Luck, 2001) étudient le binding dans le but de définir la capacité de la mémoire de travail. Ils testent la mémorisation à court terme d'objets simples (carrés et lignes colorées) et concluent que les sujets sont capables de mémoriser trois à quatre items en mémoire. Certaines conditions nécessitent de mémoriser la couleur et l'orientation des items présentés ou les deux couleurs d'un carré, doublant le nombre d'information à retenir. Quelle que soit la condition, la performance des participants décline aussi à partir de quatre items. Ils concluent que la capacité de mémorisation est de trois à quatre items, quel que soit le nombre de caractéristiques que comprennent ces items. Ils suggèrent que l'information en mémoire de travail visuelle est retenue sous la forme d'objets intégrés et le binding des caractéristiques de cet objet est automatique. Leurs résultats concordent avec les observations d'Allen et al. (2006) qui démontrent aussi que le binding des caractéristiques visuospatiales d'un objet est automatique. Wheeler & Treisman (2002) tentent de reproduire l'expérience de Luck & Vogel (1997), mais ne parviennent pas à obtenir des résultats équivalents. En effet, ils étudient la mémorisation de carrés bicolores et rapportent que lorsque les participants doivent retenir la conjonction de plusieurs caractéristiques (trois carrés de deux couleurs chacun équivalent à six caractéristiques) leurs performances diminuent. Ils testent aussi le binding de forme et de position spatiale ainsi que de forme et de couleur selon deux conditions différentes. Dans une première condition, lors de la récupération, toutes les associations à mémoriser sont présentées et dans une seconde condition seule une association est présentée. Les résultats des participants déclinent dans la première condition seulement. L'interférence entre les

différents items est associée au déficit de binding. Les auteurs concluent que le binding est un processus qui dépend des ressources attentionnelles.

L'attention est nécessaire pour l'encodage, mais aussi pour le maintien actif en mémoire de travail. Si les ressources attentionnelles sont perturbées et dirigées vers une autre tâche comme la recherche visuelle parmi les items cibles ou par une tâche concomitante qui requiert de l'attention, les participants ne seront plus capables de maintenir le binding de caractéristiques. Les résultats rapportés par Wheeler & Treisman (2002) concordent avec le modèle de Cowan (Cowan, 1988), seule une capacité d'environ quatre informations peut être maintenue en mémoire de travail dans le focus de l'attention. Lorsque le focus de l'attention change de cible, le binding sort du système et est perturbé. Cette perturbation se traduit au niveau comportemental par une diminution de la performance. Les résultats concordent aussi avec le modèle de Baddeley (Baddeley, 2000), dans lequel les caractéristiques de chaque objet seraient stockées dans les systèmes de stockage à capacité limitée et seraient associées ensemble dans le buffer épisodique sous le contrôle de l'administrateur central qui confère les ressources attentionnelles nécessaires à l'encodage et au maintien du binding.

Les études de lésion du cortex temporal médian chez l'humain sont les premières à avoir étudié les substrats neuronaux qui sous-tendent le binding en mémoire de travail. Les études montrent que les patients amnésiques avec des lésions du lobe temporal médian ne présentent pas de déficit de mémoire de travail lorsqu'ils doivent mémoriser une information simple, mais que des déficits apparaissent lorsqu'ils doivent mémoriser la conjonction de plusieurs informations. Par exemple, Olson, Page, Moore, Chatterjee, & Verfaellie (2006) comparent la performance de patients avec des lésions hippocampiques et parahippocampiques à une tâche qui nécessite de mémoriser une image, une position spatiale ou le binding entre les deux éléments et ils rapportent

un déficit spécifique de binding. Leurs observations furent répliquées par plusieurs études, dans plusieurs modalités : le binding entre des visages et des scènes (Hannula, Tranel, & Cohen, 2006), entre des carrés colorés et des positions spatiales (Finke et al., 2008; Olson et al., 2006), entre des nombres et leur couleur ou leur position spatiale (Piekema et al., 2007), le binding de formes simples et leur couleur (Braun et al., 2011) et de la topographie de paysage (Hartley et al., 2007).

Les déficits de binding dépendent de la charge cognitive. Les lésions de l'hippocampe et du gyrus parahippocampique entraînent des déficits de mémoire de travail relationnelle d'objet par rapport à leur position spatiale à partir d'un empan mnésique de quatre objets. Ceux-ci augmentent lorsque l'empan mnésique augmente (Finke et al., 2008; Jeneson, Mauldin, & Squire, 2010). Les déficits de binding sont présents à des délais de maintien courts, d'une seconde (Olson et al., 2006), de deux secondes (Hartley et coll., 2007), de cinq secondes (Braun et coll., 2011) et de huit secondes (Olson et al., 2006).

L'ensemble de ces études montre que l'hippocampe et le lobe temporal médian sont des régions critiques pour le binding en mémoire de travail. Cependant, Allen, Vargha-Khadem, & Baddeley (2014) ne répliquent pas ces résultats et suggèrent que le binding n'est pas sous-tendu par l'hippocampe. Ceux-ci ont recruté un patient avec les deux hippocampes qui avaient un volume réduit de 50 % sans lésion apparente des autres structures du lobe temporal médian et qui ne présentaient pas de déficit de mémoire à court terme, ni de déficit aux tests de reconnaissance. Par contre, il possédait d'importants déficits de mémoire à long terme et de visualisation spatiale typiquement liées aux lésions hippocampiques. Le patient effectuait une tâche de binding en mémoire de travail qui consistait à mémoriser la couleur et la position spatiale d'un carré. Il a obtenu des résultats équivalents pour la condition de binding et pour les conditions de

mémorisation d'une seule caractéristique. Ce résultat indique que les lésions hippocampiques n'ont pas d'impact sur le binding en mémoire de travail. Cette étude possède quelques limites, puisque le patient recruté possède une lésion hippocampique depuis la naissance. Durant l'enfance et l'adolescence, les réseaux neuronaux se différencient et se spécialisent, un réseau neuronal alternatif a pu être mis en place pour compenser l'altération de ce processus indispensable dans la vie quotidienne. De plus, un seul patient a été recruté pour cette étude, ce qui n'est pas suffisant pour rejeter l'implication de l'hippocampe dans le processus de binding (Baddeley, Allen, & Vargha-Khadem, 2010).

Les études de lésions démontrent néanmoins que des lésions du lobe temporal médian entraînent un déficit de binding qui est constant à travers les modalités et les paramètres des tâches de mémoire de travail. Elles permettent ainsi de déduire que l'hippocampe est impliqué dans le binding, mais ne permettent pas d'émettre une conclusion définitive quant à la réelle implication de cette région pour ce processus. En effet, ces études sont généralement réalisées sur un petit nombre de participants, limitant la généralisation des résultats. De plus, une lésion sur une région cérébrale pourrait avoir des répercussions sur les autres régions cérébrales qui lui sont connectées, par conséquent, le déficit observé pourrait, dans ce contexte, refléter un dysfonctionnement dans les réseaux cérébraux en lien avec la région lésée plutôt que dans la région elle-même.

Les études sur les animaux permettent d'obtenir des données temporelles précises sur l'activité neuronale qui sous-tend une tâche par des enregistrements électrophysiologiques et d'effectuer des lésions précises des régions cérébrales pour étudier leur fonction. Les enregistrements électrophysiologiques ont montré que les cellules hippocampiques ont un rôle de binding en encodant les informations spatio-temporelles à court terme (Deadwyler & Hampson,

2004), mais aussi dans le maintien de plusieurs informations ensemble (MacDonald, Lepage, Eden, & Eichenbaum, 2011). Les cellules hippocampiques de rongeurs s'activent durant l'encodage d'association entre un objet et une odeur et notamment entre les présentations des deux stimuli (MacDonald et al., 2011). Les études sur les animaux confirment le rôle de l'hippocampe dans le binding. Cependant, elles ne permettent pas d'observer les interactions de cette région avec les autres régions cérébrales ni de déterminer si les régions cérébrales interconnectées au lobe temporal médian ont un impact sur le binding en mémoire de travail. La neuroimagerie permet d'observer chez l'humain les régions cérébrales qui sous-tendent une tâche de mémoire de travail durant l'encodage, le maintien et la récupération.

De nombreuses études de neuroimagerie corroborent les résultats obtenus dans les études de lésions et sur les animaux en montrant des activations du lobe temporal médian durant l'association de plusieurs informations.

Plusieurs études ont exploré les substrats neuronaux qui sous-tendent le binding entre un objet et sa position spatiale. Par exemple, les participants doivent encoder l'association entre des objets et leur position spatiale puis, après un délai de maintien doivent reconnaître si les objets qui leur sont présentés sont identiques et à la même place que ceux qu'ils avaient mémorisés. Une activation de la région hippocampique est associée à ce type de binding. Mitchell, Johnson, Raye, & D'Esposito (2000) montrent que l'hippocampe antérieur gauche est plus activé pour la condition de binding d'images d'objets et de positions spatiales que pour les conditions de maintien de la position ou de l'objet seulement. De même, Libby, Hannula, & Ranganath (2014) rapportent une activation de l'hippocampe antérieur sous-tendant le binding entre des objets et leurs positions spatiales, de l'hippocampe postérieur et du gyrus parahippocampique pour le maintien des informations spatiales et du cortex périrhinal pour le maintien d'objet. Des

activations de la région préfrontale et de la région pariétale sont aussi associées au binding. Hannula & Ranganath (2008) rapportent des activations de l'hippocampe, du cortex préfrontal et du cortex pariétal durant les phases d'encodage et de récupération et des activations du cortex préfrontal et pariétal, durant la phase de maintien. Cette étude possède une limite, dans leurs analyses, ils ont contrasté les essais réussis avec les essais non réussis. Utiliser les essais non réussis comme ligne de base ne permet pas de faire ressortir précisément les activations qui sous-tendent le binding. En effet, les activations cérébrales sous-tendant les essais non réussis peuvent être dues à plusieurs facteurs comme le manque d'attention et ne sont pas forcément associées à la difficulté d'associer les informations. Kochan et al. (2011) rapportent des activations de l'hippocampe et du cortex frontal durant la phase d'encodage et du lobe pariétal postérieur (précunéus) et du cortex frontal durant la phase de maintien. Enfin, dans une étude en MEG, Olsen et al. (2013) étudient les variations de l'activation cérébrale pour les trois phases de la mémoire de travail. À l'encodage, le binding est associé à des activations de l'hippocampe et du gyrus frontal médian, durant la phase de maintien, l'hippocampe, le gyrus frontal médian et la précunéus et enfin durant la récupération, du gyrus frontal médian seulement.

Ces cinq études rapportent principalement une activité hippocampique associée au binding entre un objet et sa position spatiale. Cependant, d'autres études ne corroborent pas ce résultat et rapportent des activations frontales et pariétales associées au binding. Mitchell, Johnson, Raye, & Greene (2004) montrent, suite à des analyses en région d'intérêt, que la mémoire de source active plus le cortex préfrontal gauche alors que la tâche de reconnaissance simple est davantage associée à une activation du cortex préfrontal droit. Yeh, Kuo, & Liu (2007) rapportent des activations du cortex frontal et du cortex pariétal pour le binding de carré coloré avec leur position spatiale. Piekema, Rijpkema, Fernandez, & Kessels (2010) et Shafritz, Gore, &

Marois (2002) constatent des activations du cortex pariétal (lobe pariétal supérieur et précunéus) pour l'association entre un objet et sa position spatiale.

D'autres études ont décrit les substrats neuronaux qui sous-tendent le binding de stimuli verbaux (chiffres ou lettres) et spatiaux. En 2000, Prabhakaran, Narayanan, Zhao, & Gabrieli, publient une étude dans laquelle ils observent les substrats neuronaux sous-tendant la mémorisation de lettres et de positions spatiales présentées associées (les lettres sont situées dans les positions spatiales) ou séparées. Le cortex frontal droit (gyri moyen et supérieur) est plus activé pour le maintien des informations associées alors que les cortex pariétal et temporal sont plus activés pour le maintien des informations séparément. Luck et al. (2010b) avec un protocole similaire à celui de Prabhakaran et al. (2000) rapportent une activation du gyrus parahippocampique droit pour l'encodage et le maintien de l'association d'informations verbales et spatiales, mais pas pour leur récupération. Ils observent aussi des activations pariétales pour l'encodage et la récupération mais aucune activation du cortex préfrontal spécifique à la condition de binding. Piekema, Kessels, Mars, Petersson, & Fernandez (2006) retrouvent des activations de l'hippocampe droit et du cortex pariétal (cunéus et précunéus) durant la période de maintien dans une tâche de binding dans laquelle les participants devaient mémoriser l'association de chiffres avec leurs positions spatiales. Campo et al. (2010) et Poch et al. (2010) comparent en MEG le binding implicite et explicite dans une tâche d'association de lettres et de positions spatiales. Ils trouvent un patron d'activation fronto-postérieur pour le binding implicite et un patron d'activation fronto-pariétal pour le binding explicite. Cependant, la MEG ne permet pas d'observer les variations de l'activité cérébrale dans les régions sous-corticales et notamment la région hippocampique. Cette technique écarte l'éventuelle présence d'un réseau cérébral impliquant les régions hippocampiques.

Pour résumer, le cortex frontal, le cortex pariétal et la région hippocampique sont retrouvés dans la majorité des études de binding visuospatial.

Le binding est aussi défini comme l'association de deux stimuli présentés séparément (par exemple, deux images ou deux mots à retenir ensemble). Piekema, Kessels, Rijpkema, & Fernandez, (2009) et Piekema et al. (2010) comparent les activations cérébrales qui sous-tendent le binding de deux images de même catégorie (deux visages ou deux maisons) avec le binding de deux images de catégorie différente (un visage et une maison). Ils montrent que l'hippocampe et le gyrus parahippocampique sont plus activés pour encoder les informations de deux catégories différentes par rapport à l'encodage d'images de même catégorie. Ils rapportent aussi une activation plus importante du gyrus frontal supérieur et du précunéus pour le binding de deux informations séparées. Bergmann, Rijpkema, Fernandez, & Kessels (2012) ne retrouvent pas les activations hippocampiques et suggèrent que seules des activations du cortex préfrontal sous-tendent ce type de binding.

Enfin, le binding entre les différentes caractéristiques qui composent un objet (par exemple, le binding entre la forme d'un objet et sa couleur) a aussi été étudié en neuroimagerie. Plusieurs études rapportent que ce type de binding est associé à des activations du cortex pariétal pour l'encodage et le maintien (Piekema et al., 2010 ; Todd & Marois, 2004 Xu, 2007). Parra, Della Sala, Logie, & Morcom (2014) étudient les substrats neuronaux qui sous-tendent l'encodage et le maintien d'associations entre des objets et leur couleur. Les analyses ne montrent pas d'activation significative pour la condition de binding pendant la phase d'encodage et des activations frontales et pariétales durant la phase de maintien. Song & Jiang (2006) montrent que l'activité cérébrale du cortex préfrontal suite à la mémorisation de la conjonction de couleur et de forme est davantage liée à la charge mnésique alors que l'activité du cortex pariétal postérieur et

du cortex occipital latéral est associée au binding. Ils observent que l'activation du cortex pariétal augmente avec la charge cognitive, leur résultat pourrait représenter des processus plus associés à la mémoire de travail qu'au binding. Ces cinq études démontrent que les activations cérébrales sous-tendant le binding des différentes caractéristiques d'un objet sont principalement situées dans les régions préfrontales et pariétales. Seul Takahama & Saiki (2014) rapportent des activations hippocampiques suite à des analyses en région d'intérêt. Leurs analyses en cerveau entier aboutissent aussi à des activations préfrontales et pariétales. Enfin, seuls Piekema et al. (2006) observent que l'association entre un chiffre et sa couleur ne produit pas d'activation cérébrale spécifique.

Pour résumer, la recension des écrits sur le binding en mémoire de travail, souligne trois régions cérébrales qui ressortent particulièrement : le cortex préfrontal, le cortex pariétal, et la région hippocampique. La région préfrontale est une région cérébrale qui soutient le maintien et la manipulation d'informations complexes en mémoire de travail. Son rôle dans le binding serait de maintenir les différentes informations séparément et de les manipuler. Ces régions sont associées à l'augmentation de la demande cognitive pendant l'encodage (par exemple, mettre en place des stratégies ou organiser différentes informations pour les associer). Wendelken, Bunge, & Carter (2008) rapportent que lorsqu'il est demandé de mémoriser des regroupements et des relations entre plusieurs lettres, le cortex préfrontal et le cortex pariétal supérieur sont activés durant la phase de maintien. Dans cette étude, le cortex préfrontal maintiendrait et organiserait les différentes lettres alors que le cortex préfrontal pourrait sous-tendre la demande attentionnelle nécessaire au maintien et à la manipulation des informations. En effet, le cortex pariétal est associé au maintien d'informations en mémoire de travail et à l'attribution des ressources attentionnelles. Son rôle dans le binding serait de sous-tendre les ressources attentionnelles

nécessaires au maintien des informations associées. Enfin, la région hippocampique serait la région cérébrale clé dans le binding qui sous-tend l'association des informations, principalement lorsqu'il y a un aspect visuospatial dans le processus. Étant donné que l'hippocampe est associé à la mémoire de travail et au traitement spatial, les activations hippocampiques retrouvées dans le binding visuospatial pourraient être le résultat de la composante spatiale du binding et non du binding en tant que tel. Or, des activations hippocampiques ont été retrouvées dans du binding sans composante spatiale (binding de deux images entre elles). De plus, l'activité hippocampique durant l'encodage est corrélée à la performance d'une tâche de binding (Hannula & Ranganath, 2008; Luck et al., 2010b; Olsen et al., 2012). Plus la performance est élevée, plus l'activité hippocampique est importante, signifiant qu'une activation efficace de l'hippocampe serait nécessaire pour encoder et maintenir l'association de plusieurs éléments correctement. Cette corrélation avec le niveau de performance n'est pas retrouvée dans le cortex pariétal, ce qui implique une spécificité de l'hippocampe pour le binding (Todd & Marois, 2004).

La recension des écrits portant sur les substrats neuronaux qui sous-tendent le binding en mémoire de travail ne concorde pas entre les différentes études, car les méthodologies utilisées sont très diverses. Chaque étude est différente par le design de la tâche de mémoire de travail utilisée et par la méthode d'analyse des données de neuroimagerie utilisée. Certaines études n'explorent que certaines parties du cerveau comme les études de lésion ou les analyses des données de neuroimagerie en région d'intérêt, et ne peuvent conclure que sur la région cérébrale étudiée. Quant au protocole expérimental de la tâche utilisée, Zimmer (2008) suggère un modèle pour décrire les régions cérébrales associées aux différents types de binding. Il stipule que le binding intra-item et le binding inter-item pourraient être sous-tendus par des structures temporales médianes différentes. Le binding inter-item serait sous-tendu par l'hippocampe, le

binding intra-item par les régions parahippocampiques. Le cortex préfrontal sous-tendrait la manipulation active et le cortex pariétal sous-tendrait le maintien des informations spatiales.

Le binding en mémoire de travail est donc un processus cérébral indispensable dans la vie quotidienne qui permet d'intégrer plusieurs informations ensemble. Il peut être automatique lorsque l'attention n'est pas dirigée spécifiquement sur le processus d'association ou contrôlé lorsque l'association est volontaire et nécessite le recrutement du contrôle attentionnel. Il est sous-tendu principalement par trois régions cérébrales, le cortex frontal, le cortex pariétal et la région hippocampique. Dans la prochaine section, le binding sera développé dans le contexte de la schizophrénie.

b) Le binding en mémoire de travail dans la schizophrénie

En schizophrénie, quelques études rapportent un déficit de binding en mémoire de travail. Ainsi, les patients schizophrènes ont plus de déficits pour mémoriser la conjonction d'une image et d'une position spatiale que pour mémoriser une position spatiale ou une image seulement (Burglen et al., 2004; Giersch, van Assche, Huron, & Luck, 2011; Gold, Poet, Wilk, & Buchanan, 2004; Leiderman & Strejilevich, 2004; Salame, Burglen, & Danion, 2006). Cependant, d'autres études ne corroborent pas ces résultats, et rapportent que les patients schizophrènes ne présentent pas de déficit de binding par rapport à la mémorisation d'une seule caractéristique (Chhabra, Badcock, & Maybery, 2013; Gold, Wilk, McMahon, Buchanan, & Luck, 2003; Luck, Buchy, Lepage, & Danion, 2009; Luck et al., 2010a; Luck, Foucher, Offerlin-Meyer, Lepage, & Danion, 2008). Les études sur le binding dans la schizophrénie sont donc hétérogènes. Les variables sociodémographiques des patients recrutés ou les paramètres des tâches utilisées pourraient être à l'origine de cette hétérogénéité.

Peu d'études rapportent un lien entre les variables cliniques et la performance dans une tâche de binding. Leiderman & Strejilevich (2004) et Burglen et al. (2004) observent une corrélation entre la performance de binding et les symptômes positifs et négatifs, alors que Giersch et al. (2011) constatent une corrélation entre les symptômes négatifs et la pathologie globale. La performance de binding diminue avec la gravité des symptômes.

Leiderman & Strejilevich (2004) étudient l'impact de la longueur du délai sur le binding dans la schizophrénie. Ils ne rapportent pas de déficit spécifique de binding associé à un long délai de maintien (30 sec).

Gold et al. (2003) évaluent l'impact de l'empan mnésique sur le binding dans la schizophrénie. Ils rapportent que pour des empan mnésiques faibles (deux et trois associations), les patients schizophrènes présentent des performances égales à celles des sujets témoins. Lorsque l'empan augmente (quatre et six associations) la performance diminue dans les deux groupes, mais les patients ont des performances spécifiquement plus faibles que les sujets témoins. Ces résultats suggèrent donc que les patients schizophrènes ne présenteraient pas de déficit de binding lorsqu'il y a peu d'associations à mémoriser, et que les déficits de binding apparaîtraient avec l'augmentation de l'empan mnésique. Dans cette étude, les patients doivent mémoriser la conjonction entre des formes et leur couleur. Selon le point de vue du modèle révisé de la mémoire de travail de Baddeley, l'intégration d'une forme et de sa couleur pourrait être effectuée au niveau du calepin visuospatial et non dans le buffer épisodique. La tâche évaluerait davantage la mémorisation simple d'un item qu'un mécanisme de binding. Ces résultats pourraient donc refléter plus l'effet de la capacité de mémoire de travail qui diminue lorsque l'on augmente le nombre d'items à mémoriser qu'un déficit de binding en tant que tel.

Etant donné que les patients présentent des déficits importants de mémoire de travail, les déficits de binding observés dans certaines études pourraient en être la conséquence et non le résultat d'une réelle difficulté des patients pour associer les informations. Burglen et al. (2004) séparent les patients schizophrènes en deux groupes selon leur performance pour la mémorisation d'une seule information et appariement sur ce critère les patients et les sujets sains. Ils rapportent que le sous-groupe de patients appariés présente des déficits de binding, suggérant que celui-ci serait présent au-delà du déficit de mémoire de travail. En revanche, d'autres études constatent que les patients présentent un déficit par rapport aux sujets témoins pour mémoriser des informations individuellement ainsi que leur conjonction, mais qu'il n'est pas plus important pour la condition de binding (Chhabra et al., 2013; Luck, Montoya, et al., 2009). Luck et al. (2010a) montrent que les patients schizophrènes ont des performances identiques à celles des sujets témoins à la fois pour mémoriser les informations verbales et spatiales séparées et associées ensemble. Les deux groupes présentent des performances plus faibles pour la condition de binding. Ces dernières études suggèrent qu'il n'y aurait pas de déficit spécifique de binding dans la schizophrénie.

Il y a donc des contradictions sur le binding dans la schizophrénie et pour tenter de les expliquer, nous avons effectué une méta-analyse en 2014 (Grot, Potvin, & Luck, 2014 ; voir annexe 1). Nous avons calculé les tailles d'effet de la condition de binding et de la condition contrôle (condition dans laquelle était mémorisée une information seulement) de chaque étude et nous avons trouvé que la taille d'effet pour le binding est de 1,07 alors que la taille d'effet pour la condition contrôle est de 0,82. Il n'y a pas de différence significative entre ces deux tailles d'effet ce qui signifie que les patients schizophrènes n'ont pas de déficit spécifique de binding, mais seulement un déficit de mémoire de travail comparable à celui rapporté dans les études sur la

schizophrénie. Les régressions effectuées n'ont pas permis de déterminer si les variables sociodémographiques, cliniques et expérimentales pourraient expliquer l'hétérogénéité des études. La principale limite de cette étude est que toutes les études incluses portent sur le binding automatique des différentes caractéristiques d'un seul objet (par exemple, un objet et sa position spatiale ou un objet et sa couleur), limitant la conclusion à ce type de binding. Celui-ci est soutenu par des processus automatiques ne nécessitant pas le recrutement de processus cognitifs de haut niveau et qui seraient relativement préservés chez les patients schizophrènes. En revanche, le binding de deux informations présentées séparément impliquerait un contrôle attentionnel important. À l'heure actuelle, aucune étude en schizophrénie n'a été effectuée sur le binding contrôlé.

c) Les substrats neuronaux du binding en mémoire de travail dans la schizophrénie

Au niveau cérébral, une seule étude a décrit les substrats neuronaux qui sous-tendent le binding dans la schizophrénie.

Luck et al. (2010a) évaluent des patients schizophrènes et des sujets sains en effectuant une tâche de binding en mémoire de travail dans un scanner IRMf. La tâche consiste à mémoriser des lettres dans des positions spatiales et, après 10 secondes de maintien, les participants doivent déterminer si la combinaison lettre/position spatiale présentée est familière ou pas. Ils observent que les sujets témoins présentent des activations du cortex frontal (gyri frontaux médians, précentral, frontal supérieur), du cortex cingulaire antérieur et de l'hippocampe pour l'encodage, et des activations frontales, temporales et pariétales, pour le maintien. Les patients présentent des activations du gyrus parahippocampique à l'encodage et une activation bilatérale du lobule pariétal inférieur durant le maintien. Les comparaisons intergroupes montrent des différences entre les activations des deux groupes pendant le maintien. Les patients schizophrènes présentent

une hypoactivation du gyrus parahippocampique droit, de l'hippocampe gauche et du précunéus alors qu'ils ont une activation plus importante du lobule pariétal inférieur gauche. Une corrélation entre le changement de signal de la courbe BOLD de l'hippocampe et la performance comportementale a été observée chez les témoins, mais pas chez les patients. Cette étude montre que les patients présentent un déficit pour activer correctement le lobe temporal médian. Étant donné que cette région cérébrale sous-tend l'association d'information, ce déficit durant la phase de maintien pourrait donner lieu à une diminution des performances, mais les résultats comportementaux indiquent que les patients schizophrènes ont des performances égales aux sujets témoins. D'autre part, les patients présentent une hyper-activation du cortex pariétal. Cette région cérébrale sous-tend les processus attentionnels ce qui suggère que les patients schizophrènes ont utilisé des ressources attentionnelles plus importantes pour pouvoir réussir la tâche de binding. Les analyses ne montrent pas de différence entre les niveaux d'activation des patients et des témoins durant la phase d'encodage.

Les patients schizophrènes présentent des déficits pour encoder des informations et le déficit d'encodage est associé à une altération des réseaux cérébraux qui le sous-tend (Anticevic et al., 2013; Hartman et al., 2003). Le type de binding utilisé dans cette tâche ne serait pas assez exigeant pour engendrer un déficit chez les patients schizophrènes qui ont tendance à présenter des processus préservés pour des tâches de maintien simple, dont le processus de binding automatique (Luck et al., 2010a). Dans cette tâche, les participants doivent mémoriser l'association entre une lettre et sa position spatiale. Les études sur le binding montrent que le processus pour mémoriser les différentes caractéristiques intrinsèques d'un objet est automatique requérant une faible implication de l'attention (Allen et al., 2006; Luck & Vogel, 1997). Dans la vie quotidienne, les processus de binding ne sont pas tous automatiques, dans certaines situations

les informations sont présentées séparément et associées sous le contrôle de l'individu. Par exemple, pour mémoriser l'endroit où l'on pose ses clés, une association consciente entre l'objet (les clés) et la position spatiale (le coin de la table) est effectuée. Le contrôle attentionnel est nécessaire dans ce type de binding (Wheeler & Treisman, 2002). Ce processus requiert plus de ressources et est plus exigeant cognitivement. Les patients schizophrènes présentent d'importants déficits lorsqu'ils doivent effectuer une tâche de mémoire exigeante qui demande du contrôle exécutif comme la manipulation d'informations. Ces déficits semblent être présents au-delà de leur déficit de QI et sont associés à leur pauvre fonctionnement quotidien. Il est donc nécessaire de vérifier s'il existe un déficit de binding contrôlé dans la schizophrénie et de définir les substrats neuronaux qui les sous-tendent.

Objectifs

Dans l'introduction, il a été mis en évidence que les déficits cognitifs sont une caractéristique centrale de la schizophrénie et qu'ils ont un impact important sur le fonctionnement quotidien des patients. Parmi l'étendue des déficits cognitifs présents dans la schizophrénie, la mémoire de travail tient une place centrale car elle interagit avec l'ensemble des fonctions déficitaires. Plusieurs modèles théoriques ont été proposés pour expliquer les mécanismes de la mémoire de travail. Le mécanisme d'association des informations se retrouve au centre de ces modèles. Ce processus de binding est indispensable dans la vie quotidienne. Il peut être contrôlé, lorsque les ressources attentionnelles et exécutives sont spécifiquement recrutées pour associer les informations. Il peut aussi être automatique lorsque celui-ci est effectué sans effort attentionnel particulier. En schizophrénie, les recherches ont établi que les patients présentaient d'importants déficits dans les processus contrôlés parmi les différentes fonctions cognitives (attention, mémoire verbale et visuelle, fonctions exécutives) et notamment en mémoire de travail grâce à des tâches impliquant le contrôle exécutif (manipulation d'information). En revanche, il n'existe pas encore de consensus formel quant aux traitements automatiques en mémoire de travail, mais il ressort de plusieurs études que ce processus serait préservé. Au niveau du binding en schizophrénie, les recherches ont principalement été effectuées sur le binding automatique, et ce processus ne semble pas particulièrement déficitaire. À ce jour, aucune étude n'a été effectuée sur le binding contrôlé en schizophrénie. Le premier objectif de cette étude est de décrire, au niveau comportemental, les performances liées au binding contrôlé par rapport au binding automatique dans la schizophrénie. Pour cela une tâche de binding en mémoire de travail comprenant une condition contrôlée et une condition

automatique sera effectuée par des patients schizophrènes et des sujets témoins. Comparer directement ces deux conditions apportera des éléments de réponses sur les déficits de binding dans la schizophrénie et plus généralement sur les déficits dans les traitements contrôlés et automatiques des informations.

Il a aussi été mis en évidence dans l'introduction que le cortex préfrontal joue un rôle important dans le contrôle attentionnel et exécutif de la mémoire de travail. Le cortex pariétal est associé au recrutement des ressources attentionnelles et la région hippocampique est associée au processus de binding. Ces trois régions cérébrales ont été retrouvées dans les études de binding en mémoire de travail. En schizophrénie, les études montrent que les activations cérébrales qui sous-tendent la mémoire de travail sont altérées au niveau de ces régions. Des niveaux d'activations plus faibles de la région hippocampique et plus élevés de la région pariétale sont retrouvés dans le binding automatique. Aucune étude sur les réseaux neuronaux sous-tendant le binding contrôlé n'a été effectuée en schizophrénie. Le deuxième objectif de cette étude est de caractériser les deux types de binding en fonction de leurs mécanismes pathophysiologiques propres dans la schizophrénie. Plus précisément, il s'agit d'étudier les substrats neuronaux qui sous-tendent le binding automatique et le binding contrôlé en mémoire de travail dans la schizophrénie par rapport à un groupe témoin sain. Pour cela les participants effectueront la tâche de binding dans un scanner d'IRMf. Établir précisément les substrats neuronaux qui sous-tendent les différents types de binding permettrait une meilleure compréhension des déficits contrôlés et automatiques et aiderait à guider l'élaboration de nouvelles thérapies basées sur les régions cérébrales altérées sous-tendant ces déficits.

Hypothèses

Dans la recension des écrits, nous avons observé que les processus automatiques en schizophrénie semblaient épargnés (notamment dans le binding en mémoire de travail) alors que les processus contrôlés (qui requièrent un traitement exécutif et des ressources attentionnelles) semblaient altérés. Le binding contrôlé, contrairement au binding automatique, est un processus qui exige, à l'encodage, de manipuler des informations pour les associer. **Notre première hypothèse stipule que les patients schizophrènes devraient présenter des performances préservées, équivalentes à celle des sujets témoins, pour le binding automatique, alors qu'ils devraient présenter un niveau de performance plus faible pour le binding contrôlé.**

En second lieu, les études de neuroimagerie mettent en évidence que la mémoire de travail et le processus de binding sont principalement sous-tendus par trois régions cérébrales, la région hippocampique, le cortex frontal et le cortex pariétal. La région hippocampique est principalement activée lorsqu'un processus d'association de plusieurs éléments est effectué, le cortex frontal sous-tend principalement le maintien et la manipulation d'informations et le cortex pariétal sous-tend le maintien d'informations et le recrutement des ressources attentionnelles. Ces trois régions présentent des patrons d'activations altérées associés aux tâches de mémoire de travail dans la schizophrénie. Luck et al. (2010) ont rapporté, avec une tâche de binding automatique en mémoire de travail, une hypoactivation de la région hippocampique et une hyperactivation du cortex pariétal durant la phase de maintien. Sur la base de ces résultats, **notre seconde hypothèse postule que pour le binding automatique les patients schizophrènes présenteraient une hypoactivation de la région hippocampique, par rapport aux sujets témoins et une hyperactivation du cortex pariétal.**

Le binding contrôlé nécessite la manipulation d'informations à l'encodage pour les associer. Chez les sujets sains, la manipulation est sous-tendue par des activations du cortex préfrontal. Dans la schizophrénie, elle est associée à une altération du cortex préfrontal. **Notre troisième hypothèse postule que pour le binding contrôlé, les patients schizophrènes présenteraient une hypoactivation du cortex préfrontal et de la région hippocampique.** Le binding automatique et le binding contrôlé seraient donc sous-tendus par des mécanismes physiopathologiques différents dans la schizophrénie.

Partie 2 : Méthodologie

1. Participants

Vingt patients du programme ambulatoire des troubles psychotiques de l'IUSMM ont été recrutés. Ils ont reçu le diagnostic de schizophrénie (tous présentant le sous-type paranoïde) selon les critères diagnostiques du DSM-IV-TR (APA, 2000). Les diagnostics des patients ont été émis par des psychiatres de l'IUSMM, qui travaillent dans le programme des troubles psychotiques.

Les patients schizophrènes étaient stables au moment de l'étude. Tous les patients schizophrènes recevaient un traitement par antipsychotiques, deux étaient traités avec des antipsychotiques typiques (Zuclophenthixol, Pimozide, Fluphenazine, Perphenazine), dix-huit étaient traités avec des antipsychotiques atypiques (Clozapine, Olanzapine, Ziprasidone, Quetiapine, Risperdone, Aripiprazole). Le dosage des antipsychotiques typiques et atypiques a été converti en équivalents de chlorpromazine afin de pouvoir moyenniser la dose de médicament reçu par le groupe de patients en mg par jour (Woods, 2003).

Dix-neuf sujets témoins ont été recrutés dans la communauté par des affiches et des annonces sur internet. Pour être inclus dans l'étude, ils ne devaient pas présenter de trouble neurologique ou psychiatrique et ne devaient pas avoir un membre de leur famille (parents ou fratrie) avec un diagnostic pour un trouble psychotique ou de schizophrénie. Ces informations ont été obtenues lors du recrutement. Les personnes volontaires intéressées à participer à l'étude nous ont contacté par téléphone, elles ont répondu à des questions et j'ai rempli un questionnaire selon leurs réponses.

Pour tous les participants, les critères d'inclusion de l'étude étaient les suivants :

- Être francophone. La tâche de mémoire de travail comprend des stimuli verbaux et il est difficile de standardiser les mots entre le français et l'anglais.

- Être droitier. La latéralité a été vérifiée par le questionnaire Edinburg (Oldfield, 1971). La majorité des personnes droitrières ont une dominance hémisphérique à gauche. Elles utilisent principalement des régions cérébrales à gauche pour traiter des stimuli verbaux. Les personnes gauchères ou ambidextres ont une dominance hémisphérique à droite, à gauche ou réparti entre les deux hémisphères. Comme plus de 90 % de la population est droitrière, seuls des droitiers ont été inclus dans l'étude afin de contrôler la spécialisation hémisphérique et diminuer les variations cérébrales interindividuelles (Gazzaniga, Ivry, & Mangun, 1998).

- Ne pas avoir reçu de diagnostic d'abus de substance (alcool et drogue). Les patients schizophrènes avec un diagnostic d'abus de substance ont des déficits de mémoire de travail plus importants que ceux qui ont uniquement le diagnostic de schizophrénie (Potvin et al. 2008 ; Manning et al. 2009). Le diagnostic d'abus de substance a été vérifié à travers les dossiers médicaux des patients et par le questionnaire de la SCID (*Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR*) (version pour la recherche, édition pour les non-patients) (First, Spitzer, Gibbon, & Williams, 2002) lors des entrevues pour les patients et les témoins.

- L'absence de métal dans le corps. La présence de métal dans le corps pendant un scanner IRM peut s'avérer dangereux et créer des artéfacts surtout s'ils sont situés au niveau de la tête. La présence de métal dans le corps a été évaluée avec un questionnaire établi par l'unité de neuroimagerie où sont scannés les participants.

Les patients schizophrènes et les sujets témoins ont été appariés selon leur sexe, leur âge et leur statut socio-économique parental (voir tableau I). Les participants ont été appariés selon le statut socio-économique parental plutôt qu'avec leur niveau d'éducation. Le faible niveau d'éducation chez les patients schizophrènes serait lié à la maladie. En les en appariant selon le niveau d'éducation, ils pourraient être associés, à tort, avec des sujets sains ayant un faible niveau d'éducation (Resnick, 1992). Le statut socio-économique parental a été évalué avec le *Hollingshead Parental Socio-Economic Status* (Hollingshead, 1979). Il n'y a pas de différence significative entre le sexe, l'âge et le statut socio-économique parental (tous les $p < 0,05$). Il y a une différence significative du niveau d'éducation entre les deux groupes ($t = 2,99$; $p = 0,005$). Les patients schizophrènes ont un niveau d'éducation significativement plus bas que les sujets témoins.

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du Regroupement de Neuroimagerie du Québec. Tous les participants étaient volontaires, ont signé un formulaire de consentement avant l'expérience et ont reçu une compensation financière pour leur participation à l'étude.

Deux participants, un sujet témoin et un patient schizophrène, ont été exclus des analyses, car leurs résultats étaient insuffisants (supérieur à deux écarts-types de moyenne). Les résultats présentés ci-dessous incluent 18 sujets témoins et 19 patients schizophrènes.

2. Outils d'évaluation

a) Évaluation clinique

Tous les patients schizophrènes ont effectué l'entrevue de l'échelle d'évaluation des symptômes positifs et négatifs : PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987). Cette échelle donne une mesure de la sévérité des symptômes positifs, négatifs et

de la pathologie générale (la sous-échelle « générale » donne une mesure complémentaire de la sévérité de la maladie) chez les patients psychotiques et schizophrènes. Elle comprend 30 items notés de 1 à 7, dont 1 correspond à l'absence de symptôme et 7 correspond à des symptômes extrêmement sévères.

Les sujets témoins ont passé l'entrevue de la SCID (version pour la recherche, édition pour les non-patients) (First et al., 2002). Le SCID est une entrevue semi-structurée qui permet d'établir les diagnostics majeurs du DSM-IV-TR. Cette entrevue a été effectuée pour vérifier que les sujets témoins n'avaient pas de troubles de santé mentaux.

b) Évaluation neuropsychologique

Le quotient intellectuel des participants a été évalué par la version courte à sept sous-tests de la batterie de tests du WAIS (*Weschler Adult Intelligence Scale*), 3e édition (Wechsler, 1981). Cette version courte du WAIS III a été validée pour les populations schizophrènes (Iverson, Guirguis, & Green, 1998), elle permet de diminuer les temps d'administration du test de QI tout en ayant une mesure efficace. Les sous-tests comprennent le test de connaissances (compréhension verbale), de similitudes (compréhension verbale), d'arithmétique (mémoire de travail), de séquence de chiffres (mémoire de travail), des blocs (mesure le raisonnement perceptuel), des images à compléter (raisonnement perceptuel) et codes (vitesse de traitement). Ce test de QI a été effectué par tous les participants. Le tableau 1 montre qu'il y a une différence significative de QI entre les deux groupes ($t = 2,32$; $p = 0,03$). Les patients schizophrènes ont un QI significativement plus bas que les sujets témoins.

Tableau I: Tableau récapitulatif des moyennes (et écarts-types) des caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants.

	Patients schizophrènes (n = 19)	Sujets témoins (n = 18)	test-t	p-value
Âge (année)	36,9 (7,66)	35,79 (8,87)	-0,42	0,68
Ratio Homme/Femme	14/5	13/5	0.009 ¹	0.93
Niveau d'éducation (année)	11,65 (2,25)	14 (2,65)	2.99	0,005
Latéralité	79 % (45,16)	87 % (25,25)	0,61	0,54
Statut socio-économique parental	52,79 (14,63)	48,39 (19.5)	-0,8	0,43
QI	95,2 (13,23)	104,1 (5,56)	2,32	0,03
PANSS - Négatif	16,45 (4,57)	-		
PANSS - Positif	16,25 (5,04)	-		
PANSS - Général	35,35 (5,38)	-		
Durée de la maladie (année)	11,18 (8)	-		
Dose d'antipsychotiques (CPZ/eq en mg/jour)	352,28 (200,8)	-		
Test d'empan à l'endroit ²	10,11 (1,85)	10,73 (2,6)	1,02	0,31
Test d'empan à l'envers ²	6,32 (1,57)	7 (1,84)	1,55	0,13

n : nombre de participants ; QI : Quotient intellectuel ; CPZ/eq : équivalent de chlorpromazine ;

¹test du chi carré ; ² scores bruts

3. La tâche cognitive

a) Protocole expérimental

La tâche expérimentale comprenait trois conditions. Chaque condition comprenait 30 essais. Chaque essai consistait à mémoriser trois mots et trois positions spatiales (une position spatiale était matérialisée par une ellipse) (Figure 1). Dans la condition de binding contrôlé, les trois mots étaient présentés au centre de l'écran et séparés des trois ellipses. Les participants devaient associer mentalement les mots et les positions de même couleur, par exemple : le mot de couleur rouge était associé à l'ellipse rouge. Dans la condition de binding automatique, les mots étaient présentés directement dans les ellipses, le participant n'avait pas d'effort à fournir pour associer les deux informations. Une condition contrôle a aussi été effectuée par le participant. Elle consistait à mémoriser trois mots et trois positions spatiales séparément, sans faire de liens entre les mots et les positions spatiales.

Chacune des trois conditions contenait 30 essais répartis en six séries de cinq essais par condition. La tâche de binding a été divisée en six séries de sept minutes afin que le participant puisse avoir des pauses régulières, ne se fatigue pas trop. L'ordre de présentation des séries était pseudo-aléatoire pour que la fatigue des participants à la fin de la tâche n'ait pas d'impact sur la même condition. Chaque essai commençait par la présentation d'une croix de fixation au centre de l'écran pendant une seconde. Ensuite, les informations à mémoriser (les mots et les ellipses) s'affichaient pendant trois secondes, représentant la période d'encodage. Le temps d'encodage a été défini à la fréquence d'une seconde par association afin de permettre aux participants un encodage optimal. Puis, les participants devaient maintenir les informations en mémoire pendant dix secondes durant lesquelles seule une croix de fixation était affichée à l'écran (période de maintien). Enfin, le test était présenté pendant trois secondes (période de récupération). Pour les

deux conditions de binding, le test était constitué d'un seul mot situé dans une ellipse et le participant devait déterminer si la paire mot - position spatiale lui était familière ou pas. Une paire familière signifiait que les paires de mot et de position spatiale étaient les mêmes à l'encodage et au test alors qu'une paire non familière signifiait qu'il y avait eu une recombinaison entre les paires : le mot était associé à une position spatiale qui était appariée avec un autre mot durant l'encodage. Le test de la condition contrôle était constitué d'un mot et d'une position spatiale affichés séparément, le participant devait dire si le mot et la position spatiale lui étaient familiers. L'intervalle inter-essai était de dix secondes, afin de permettre à la réponse hémodynamique de revenir à son niveau de base.

La procédure est présentée à la figure 6.

b) Stimuli

L'écran d'encodage était composé de trois mots et de trois ellipses, de couleurs différentes (rouge, vert et jaune), affichés sur un fond d'écran noir. Un nombre de trois items par modalité a été choisi, car la capacité de la mémoire de travail pour le binding est de trois à quatre items chez les sujets sains (Cowan, 2001; Luck & Vogel, 1997). Étant donné que nous ferons nos analyses sur le nombre de bonnes réponses et que les patients schizophrènes présentent des déficits de mémoire de travail, nous avons choisi un empan de trois informations verbales et de trois informations spatiales, pour que les patients aient une performance correcte et ainsi maximiser le nombre de données de neuroimagerie exploitable. Gold et al., (2003) ont étudié l'empan mnésique du binding dans la schizophrénie. Ils ont comparé les performances à une tâche de binding en mémoire de travail pour trois et quatre items et ont observé que la performance déclinait significativement lorsque les patients devaient retenir quatre items. Les mots ont été choisis dans une liste de mots français standardisés (Ferrand et al., 2010). Ils ont été contrôlés

pour la longueur et la fréquence, ces mots sont composés de deux ou trois syllabes, afin d'éviter la saturation de l'empan verbal. Les mots rimant et ayant un lien sémantique n'ont pas été mis dans le même essai. Les mots qui riment ou qui sont phonologiquement similaires sont plus difficiles à retenir que des mots qui n'ont pas de lien entre eux (Baddeley, 1966). Seuls des mots concrets avec une valence affective neutre ont été inclus (Syssau & Font, 2005). Les mots sont écrits en Time New Roman, taille 36 pour qu'ils soient clairs et visibles par le participant. Les ellipses qui matérialisent des positions spatiales ont été disposées aléatoirement parmi 12 positions autour d'un cercle centré (ces 12 positions sont situées au niveau des 12 chiffres d'une horloge). L'écran de test est composé d'un mot, écrit en lettres majuscules, et d'une ellipse, de couleur blanche sur un fond d'écran noir. La typographie et la couleur diffèrent entre l'encodage et la récupération pour que les participants établissent leur réponse grâce aux mots et aux positions spatiales encodés plutôt que sur les formes et les couleurs des items. La tâche a été assemblée et lancée avec le logiciel E-Prime (version 2, Psychology Software Tools). La tâche est projetée sur un écran à l'avant du scanner IRM et les participants les visualisent via un miroir au-dessus de leur tête dans le scanner. Ce protocole d'imagerie suit un design événementiel. Le design événementiel permet de reproduire les activations cérébrales liées à des événements éphémères en reconstruisant la réponse hémodynamique sous-tendant ces événements et de décomposer le signal à travers les différentes phases d'un essai. Pour cette tâche, le design événementiel apporte l'avantage de recréer la réponse hémodynamique pour chaque essai, permettant d'éliminer les essais manqués (mauvaises réponses ou absence de réponse du participant) et de décomposer l'essai en trois parties selon l'encodage, le maintien et la récupération.

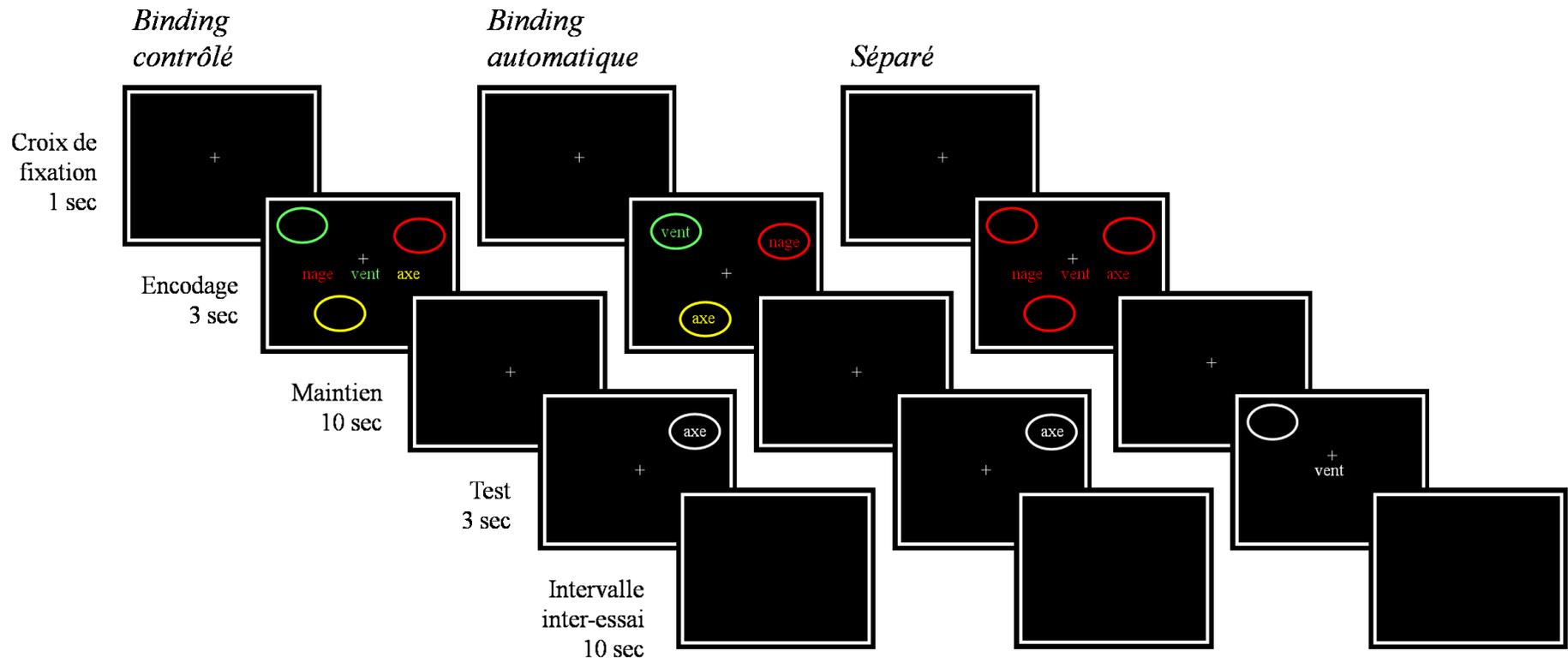


Figure 6 : Schéma du déroulement de la tâche cognitive de binding en mémoire de travail.

4. Acquisition des données

a) Acquisition des données cliniques et démographiques

L'étude comporte deux séances. La première séance a eu lieu à l'IUSMM ou à l'unité de neuroimagerie fonctionnelle (UNF). Durant cette séance, les données cliniques, démographiques et neuropsychologiques ont été recueillies. Les données cliniques comprennent le diagnostic, l'historique médical, la médication et le dosage, ainsi que l'échelle d'évaluation des symptômes psychotiques (PANSS) pour les patients et l'interview du SCID pour les sujets témoins. L'ensemble des participants a effectué les tests neuropsychologiques pour le calcul de QI. Chez les patients, l'acquisition des données cliniques et démographiques a été effectuée par une assistante de recherche du centre de recherche de l'IUSMM. Pour les sujets témoins, l'entrevue et les tests neuropsychologiques ont été effectués par moi-même.

b) Acquisition des données de neuroimagerie

L'acquisition des images de neuroimagerie a été effectuée durant la seconde séance à l'UNF. Au début de la séance, son déroulement a été expliqué à tous les participants et des instructions détaillées pour chaque condition ont été données. Suite aux explications, un entraînement de quatre minutes, comprenant trois essais par condition, a été effectué par les participants.

Les données de neuroimagerie ont été acquises avec un scanner IRM Siemens 3 Tesla de l'Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle à l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal. La séance a commencé par l'acquisition des images fonctionnelles durant 40 minutes environ. Six séries de 15 essais (cinq essais consécutifs par condition) ont été effectuées par les participants. Les images fonctionnelles, pondérées en T2*, ont été acquises selon une séquence EPI (*echo-*

planar imaging), parallèlement à l'axe planaire formé par la commissure antérieure et la commissure postérieure (axe AC-PC). Les images pondérées en T2* ont été acquises avec un contraste *Blood Oxygen Level Dependant* (BOLD) avec un temps de répétition de 2,18 secondes et un temps d'écho de 30 ms. Les acquisitions ont été effectuées en cerveau entier, comprenant 37 tranches contiguës, avec une résolution de 3X3X3 mm³ (résolution planaire de 3 mm par 3 mm et épaisseur de 3 mm). Chaque bloc fonctionnel comporte 200 volumes. Enfin, une IRM anatomique fut acquise selon une séquence pondérée en T1. Le cerveau a été acquis en 3 dimensions avec une résolution de 1X1X1 mm³ (résolution planaire de 1 mm par 1 mm et épaisseur de 1 mm) comprenant 175 tranches. Le temps de répétition de cette séquence est de 22 ms et le temps d'écho est de 9,2 ms. Le temps total de cette acquisition est de 10 minutes.

5. Analyses statistiques

a) Données comportementales

Les données comportementales ont été analysées avec le logiciel Statistica 6.0 (<http://www.statsoft.com/Products/STATISTICA/Product-Index>). La performance des participants à la tâche de binding a été évaluée grâce au « Two-High Threshold Model » (Snodgrass & Corwin, 1988). Ce modèle définit deux indices, l'indice de discrimination Pr (*détection correcte (DC) - fausse alarme (FA)*). Lorsque le participant reconnaît que l'item du test correspond à un des stimuli qu'il a mémorisé, c'est une détection correcte. Lorsque le participant répond qu'il reconnaît l'item du test alors que l'item ne faisait pas partie des trois items à mémoriser, c'est une fausse alarme. Le Pr reflète la capacité du participant à reconnaître l'information qui lui est présentée, c'est-à-dire sa capacité à répondre que l'association mot/position spatiale présentée lui est familière lorsqu'elle est identique à une des trois associations à mémoriser. L'indice Pr a été calculé pour chaque condition.

La condition séparée a été analysée séparément des deux conditions de binding, car cette condition nécessite une mémorisation des informations verbales et visuospatiales séparément, impliquant des processus différents à celui du binding. Un test t a été effectué entre les patients schizophrènes et les sujets témoins par rapport à l'indice de performance Pr.

Ensuite les conditions de binding automatique et de binding contrôlé ont été analysées à l'aide d'une ANOVA à mesures répétées avec la condition de binding comme facteur intra-groupe (binding automatique vs binding contrôlé) et le groupe comme facteur inter-groupe (patients schizophrènes vs sujets témoins). Des tests post hoc de Duncan ont ensuite été effectués lorsque nécessaire.

Dans l'introduction, nous avons vu que le QI est associé aux performances de mémoire de travail chez les sujets sains (Jarrold & Towse, 2006 ; Cowan et al. 2006), que les patients schizophrènes ont un déficit de QI (Aylward, Walker, & Bettes, 1984) et que les déficits de mémoire de travail et de fonctions exécutives seraient présents au-delà du déficit de QI (Kremen et al., 2001). Nous avons effectué une analyse exploratoire pour vérifier l'association entre le QI et les performances de binding en mémoire de travail dans la schizophrénie. Les deux groupes, patients schizophrènes et sujets témoins ont été séparés en deux sous-groupes selon la médiane de leur score de QI (patients schizophrènes : médiane = 96,5 ; sujets témoins : médiane = 104). Les participants avec un score de QI au-dessus de la médiane ont été placés dans les sous-groupes « QI élevé » et les participants avec un QI en dessous de la médiane ont été placés dans les sous-groupes « QI faible ». Les caractéristiques socio-démographiques et cliniques des différents sous-groupes sont présentées dans les annexes 2 et 3. Une ANOVA à mesures répétées a été effectuée avec la condition (automatique et contrôlé) comme facteur intra-groupe et deux facteurs inter-

groupes : le groupe (patients et témoins) et le QI (élevé et faible). Des tests post hoc de Duncan ont ensuite été effectués lorsque nécessaire.

Des corrélations entre l'indice Pr et les variables cliniques (les sous-échelles positive, négative et générale du PANSS, la durée de la maladie et la dose de médicament antipsychotique) chez les patients ainsi qu'entre l'indice Pr et les variables démographiques (l'âge, le niveau d'éducation et le QI) dans les deux groupes ont été effectuées. Le seuil statistique a été corrigé pour les comparaisons multiples, selon la méthode de Bonferonni ($\alpha/n = \alpha_{\text{corrigé}}$). Pour les corrélations, le seuil statistique est fixé à $\alpha = 0,05/16 = 0,003$.

Pour toutes les analyses comportementales, le seuil statistique alpha a été fixé à 0,05.

b) Analyse des images IRMf

i. Prétraitement des images

L'analyse des données a été effectuée avec le logiciel SPM8 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8) (Friston, Ashburner, Kiebel, Nichols, & Penny, 2011). Les données ont été corrigées pour le mouvement. Les volumes de chaque série ont été réalignés sur l'image moyenne (la moyenne des images a été calculée et utilisée comme référent). La correction du mouvement a permis d'enlever les variations de signal qui n'étaient pas causées par la tâche cognitive, mais par les mouvements de la tête. Puis, une correction temporelle a été effectuée, suivie d'une normalisation. Les images fonctionnelles et anatomiques ont été déformées pour correspondre à l'espace stéréotaxique du MNI. Enfin, un lissage spatial a été appliqué aux données en utilisant un filtre gaussien de 8 mm (FWHM). Le lissage spatial a été effectué, car les données doivent présenter une corrélation spatiale due aux similitudes fonctionnelles entre les régions adjacentes du cerveau.

ii. Contrastes

L'analyse statistique des données d'IRMF a été basée sur le modèle linéaire général. Le modèle linéaire général a permis d'associer chaque événement de la tâche cognitive aux volumes fonctionnels qui lui correspondent. L'encodage, le maintien et la récupération des deux conditions expérimentales de binding contrôlé et de binding automatique ont été modélisés. Seuls les essais réussis ont été considérés dans les contrastes, les essais manqués ont été modélisés indépendamment et ont été utilisés comme régresseur de non-intérêt. Dix régresseurs ont été modélisés (les événements d'encodage, de maintien et de récupération pour les deux conditions de binding, pour la condition séparée et les mauvaises réponses) et ont été entrés comme facteurs fixes dans le modèle linéaire général, correspondant à l'analyse de premier niveau. Tout d'abord, pour chaque événement, la condition de contrôle (condition séparée) a été soustraite à chaque condition de binding, dans le but de faire ressortir les activations cérébrales sous-tendant le binding seulement. Puis, la condition de binding automatique a été soustraite à la condition de binding contrôlé pour faire ressortir les activations cérébrales sous-tendant l'aspect exécutif de l'association des informations seulement. Les phases d'encodage, de maintien et de récupération ont été regroupées pour créer des cartes d'activation individuelles pour le binding automatique et contrôlé. Nos contrastes d'intérêt sont : binding automatique – condition séparée, binding contrôlé – condition séparée et binding contrôlé – binding automatique. Ces cartes ont été modélisées dans une analyse de groupe à effets aléatoires (analyse de deuxième niveau). Les images issues des contrastes individuels ont été combinées et un test-t pour échantillon unique a été effectué pour obtenir l'effet principal des deux groupes pour ces deux contrastes. Cette analyse de deuxième niveau intra-groupe a été effectuée sur cerveau entier avec un seuil

statistique de $p < 0,001$ non-corrigé pour les comparaisons multiples et un seuil d'extension de 20 voxels consécutifs.

Des contrastes inter-groupes (patients schizophrènes > sujets témoins et sujets témoins > patients schizophrènes) ont ensuite été effectués pour comparer les activations cérébrales entre les deux groupes pour chacun ces trois contrastes d'intérêts. Les analyses inter-groupes ont été effectuées seulement dans les régions impliquées dans les effets principaux des deux groupes. Pour ces contrastes, des tests-t pour deux échantillons indépendants ont été effectués. Des masques inclusifs des régions impliquées dans les effets principaux ont été créés à un seuil statistique de $p < 0,05$, non corrigé pour les comparaisons multiples. Suite à la superposition de l'effet principal et du masque, les activations ont été considérées comme étant significatives lorsqu'elles étaient supérieures aux deux seuils statistiques appliqués, c'est-à-dire $p < 0,0005$ non corrigé pour les comparaisons multiples.

Pour vérifier si l'intensité des symptômes de la schizophrénie a un impact sur les activations cérébrales, des régressions ont été effectuées entre le signal BOLD moyen de chaque patient et les variables cliniques (les sous-échelles positive, négative et générale du PANSS) pour les deux conditions de binding. Seules les régions cérébrales d'intérêt en lien avec le binding ont été sélectionnées : la région hippocampique, la région préfrontale et la région pariétale. Le seuil critique sera corrigé pour les comparaisons multiples par la correction de Bonferroni ($\alpha_{\text{critique}} = 0,05/7 = 0,007$ pour les corrélations avec la performance et $\alpha_{\text{critique}} = 0,05/8 = 0,006$ pour les corrélations avec les variables cliniques).

Partie 3 : Résultats

1. Résultats comportementaux

a) Résultats comportementaux pour la condition séparée

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour la condition séparée :

$$t_{35} = 0,72 ; p = 0,4.$$

b) Comparaisons entre le binding automatique et le binding contrôlé

Les données comportementales sont illustrées à la figure 7.

Les effets principaux ont été calculés et les analyses montrent un effet principal significatif du type de binding ($F(1,35) = 20,46 ; p < 0,001$) ce qui se traduit par une performance globale pour le binding automatique supérieure à celle pour le binding contrôlé. L'effet principal de groupe montre une différence significative ($F(1,35) = 5,06 ; p = 0,03$) ce qui reflète que le groupe témoin présente des performances statistiquement supérieures à celles des patients schizophrènes. L'interaction groupe x condition tend à être significative ($F(1,35) = 3,15 ; p = 0,08$). Les tests post hoc exploratoires de Duncan montrent que les patients présentent des performances significativement inférieures pour le binding contrôlé par rapport aux sujets témoins ($p = 0,03$), mais des performances équivalentes aux sujets témoins pour le binding automatique ($p = 0,32$).

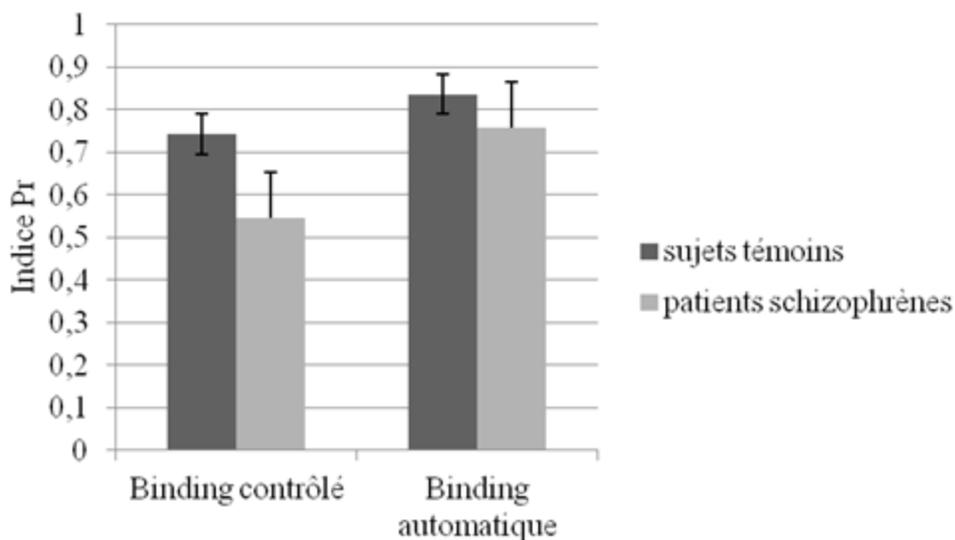


Figure 7. Graphique de la performance des sujets témoins et des patients schizophrènes (Indice Pr et erreur type) en fonction du type de binding (automatique et contrôlé).

c) Association entre le QI et le binding

Les analyses montrent un effet principal de QI non significatif ($F(1,33) = 1,7$; $p=0,20$). Globalement, les résultats sont identiques entre les participants ayant un QI élevé et ceux ayant un QI faible. L'interaction entre la condition et le QI tend à être significative ($F(1,33) = 3,53$; $p=0,07$) ; de même que l'interaction condition x groupe ($F(1,33) = 3,46$; $p=0,07$) alors que l'interaction condition x groupe x QI n'est pas significative ($F(1, 33) = 0,2$; $p=0,89$).

Comme les interactions condition x groupe et condition x QI tendent à être significatives, pour vérifier si les conditions auraient un effet sur certains sous-groupes de QI, des analyses ont été effectuées dans les deux groupes de participants spécifiquement.

Chez les sujets témoins (figure 8.a), une ANOVA à mesures répétées a été effectuée avec la condition comme facteur intra-groupe et le QI comme facteur inter-groupe. Les effets principaux de condition et de QI ont ensuite été analysés. L'effet principal de condition est

significatif, $F(1,16) = 7,53$; $p = 0,014$, les sujets témoins ont des résultats significativement plus élevés pour la condition de binding automatique par rapport au binding contrôlé. L'effet principal de QI est aussi significatif, $F(1,16) = 7,1$; $p=0,017$, les sujets témoins avec un QI élevé ont de meilleures performances globales que ceux avec un QI faible. L'interaction condition X QI tend à être significative : $F(1,16) = 3,89$; $p=0,06$. Le test post hoc exploratoires de Duncan montre que pour le binding automatique, les sujets témoins présentent des performances équivalentes entre les deux groupes ($p=0,46$). Pour le binding contrôlé, les sujets témoins qui ont un QI élevé présentent des performances significativement plus élevées par rapport à ceux qui ont un QI faible ($p=0,01$).

Chez les patients schizophrènes (figure 8.b), une ANOVA à mesures répétées a aussi été effectuée avec la condition comme facteur intra-groupe et le QI comme facteur inter-groupe. L'effet principal de condition est significatif, $F(1,17) = 14,94$; $p = 0,001$, les patients schizophrènes ont de meilleurs résultats pour la condition de binding automatique que pour le binding contrôlé. L'effet principal de QI n'est pas significatif, $F(1,17) = 0,19$; $p=0,67$, les patients schizophrènes avec un QI élevé ont des performances égales à celles des patients ayant un QI faible, quel que soit le type de binding. L'interaction condition X QI n'est pas significative : $F(1,17) = 1,07$; $p=0,32$.

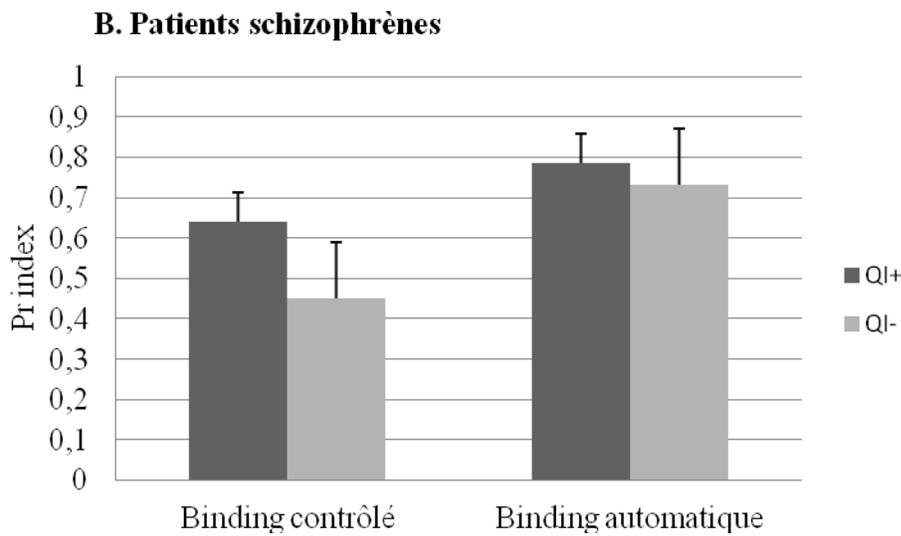
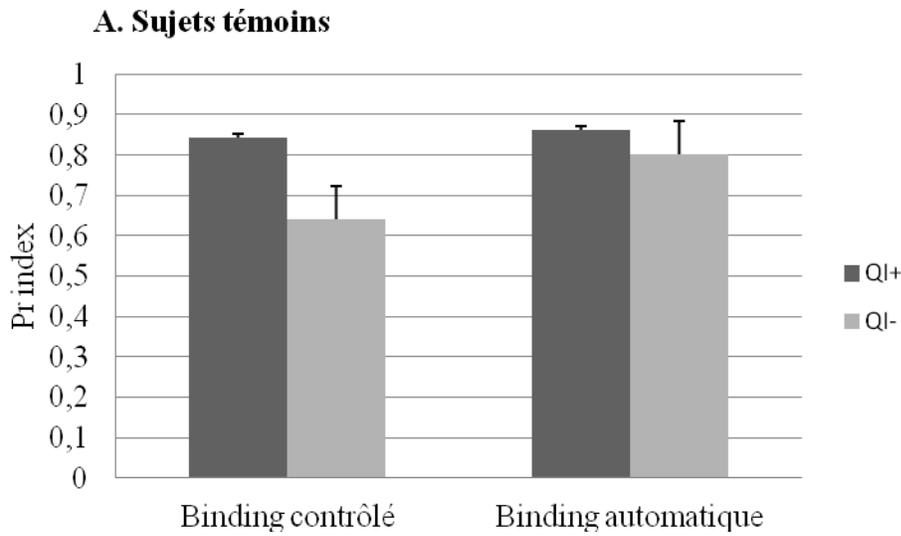


Figure 8. Graphique l'indice Pr (et erreur type) en fonction du type de binding, automatique et contrôlé, chez les participants ayant un QI élevé (QI+) par rapport à ceux ayant un QI faible (QI-). La figure A correspond aux sujets témoins. La figure B correspond aux patients schizophrènes.

d) Corrélations avec les variables sociodémographiques et cliniques

Chez les patients schizophrènes, les corrélations effectuées entre l'indice de performance Pr dans les conditions de binding automatiques et contrôlés et les variables sociodémographiques (l'âge, le niveau d'éducation et le QI) ainsi qu'avec les variables cliniques (symptômes positifs, négatifs et généraux mesurés par l'échelle PANSS, la dose d'antipsychotique en équivalent de chlorpromazine et la durée de la maladie) ne sont pas significatives (tous les $p < 0,006$, α corrigé pour les comparaisons multiples). Les résultats des corrélations sont résumés dans le tableau II.

Tableau II. Corrélations entre l'indice Pr et les variables sociodémographiques et cliniques chez les patients schizophrènes pour le binding automatique et contrôlé.

	Binding automatique		Binding contrôlé	
	r	p-value	r	p-value
Âge	0,9	0,71	0,15	0,55
Niveau d'éducation	0,19	0,45	0,28	0,24
QI	0,37	0,12	0,58	0,01
Dose d'antipsychotique	-0,23	0,34	-0,85	0,73
Durée de la maladie	-0,08	0,75	-0,1	0,68
PANSS positif	0,16	0,51	0,26	0,28
PANSS négatif	-0,44	0,06	-0,21	0,4
PANSS général	0,07	0,77	0,04	0,86

r : coefficient de Pearson ; Dose d'antipsychotique : quantité d'antipsychotique en équivalent de chlorpromazine.
 $\alpha_{\text{critique}} = 0,05/16 = 0,003$; α corrigé pour les comparaisons multiples par la correction de Bonferroni.

Les sujets témoins présentent une corrélation positive significative entre l'indice Pr pour le binding contrôlé et le QI ($r = 0,63$; $p = 0,005$; $\alpha_{\text{critique}} = 0,05/6 = 0,008$; α corrigé pour les

comparaisons multiples par la correction de Bonferroni). Pour le binding automatique, la corrélation entre l'indice Pr et le QI n'est pas significative ($r = 0,5$; $p = 0,03$). Les corrélations entre les indices Pr, l'âge et le niveau d'éducation ne sont pas significatives pour les deux conditions de binding (tous les $p > 0,008$) (tableau III).

Tableau III. Corrélations entre l'indice Pr et les variables sociodémographiques chez les sujets témoins pour le binding automatique et contrôlé.

	Binding automatique		Binding contrôlé	
	r	p-value	r	p-value
Âge	-0,2	0,42	-0.43	0,08
Niveau d'éducation	0,09	0,7	0.39	0,11
QI	0,5	0,03	0,63	0,005

r : coefficient de Pearson ; Dose d'antipsychotique : quantité d'antipsychotique en équivalent de chlorpromazine.
 $\alpha_{critique} = 0,05/6 = 0,008$; α corrigé pour les comparaisons multiples par la correction de Bonferroni.

2. Données de neuroimagerie

Un patient a été exclu lors de l'analyse des données de neuroimagerie pour cause de mouvements trop importants (de l'ordre de 4 mm de haut en bas et de 3° de rotation) dans le scanner IRM et dont les images ne peuvent pas être prétraitées correctement. Les résultats de neuroimagerie présentés ci-dessous incluent 18 sujets témoins et 18 patients schizophrènes.

a) Activations cérébrales sous-tendant le binding automatique

Chez les sujets témoins, les activations cérébrales sous-tendant le binding automatique sont principalement situées dans la région temporo-occipitale bilatérale. Plus précisément, les structures cérébrales activées dans cette région sont : le gyrus lingual, le gyrus

parahippocampique, le gyrus cingulaire postérieur droit, le gyrus fusiforme droit, l'insula, le cunéus, le gyrus temporal supérieur et moyen. Des activations sont aussi situées dans la région pariétale (précunéus droit et gyrus postcentral gauche), dans la région frontale (gyrus frontal inférieur droit et gyrus précentral droit) et dans la région sous-corticale (putamen droit). Les régions cérébrales activées pour le binding automatique chez les sujets témoins sont présentées dans la figure 9 et le tableau IV.

Chez les patients schizophrènes, le binding automatique est sous-tendu par des activations cérébrales des hémisphères droit et gauche au niveau du cervelet (culmen), du gyrus parahippocampique et de l'hippocampe, du gyrus lingual, du gyrus fusiforme, du cuneus et du gyrus cingulaire postérieur. Les régions cérébrales activées pour le binding automatique chez les patients schizophrènes sont présentées dans la figure 9 et le tableau IV.

Les comparaisons intergroupes montrent que les sujets témoins ont des niveaux d'activations plus importants dans le gyrus frontal moyen droit, le précunéus gauche et le gyrus lingual droit par rapport aux patients schizophrènes. Les patients schizophrènes ont des niveaux d'activations plus importants par rapport aux sujets témoins dans le cervelet (culmen) et le noyau caudé. Les régions cérébrales activées pour le binding automatique dans les comparaisons intergroupes sont présentées dans la figure 10 et le tableau IV.

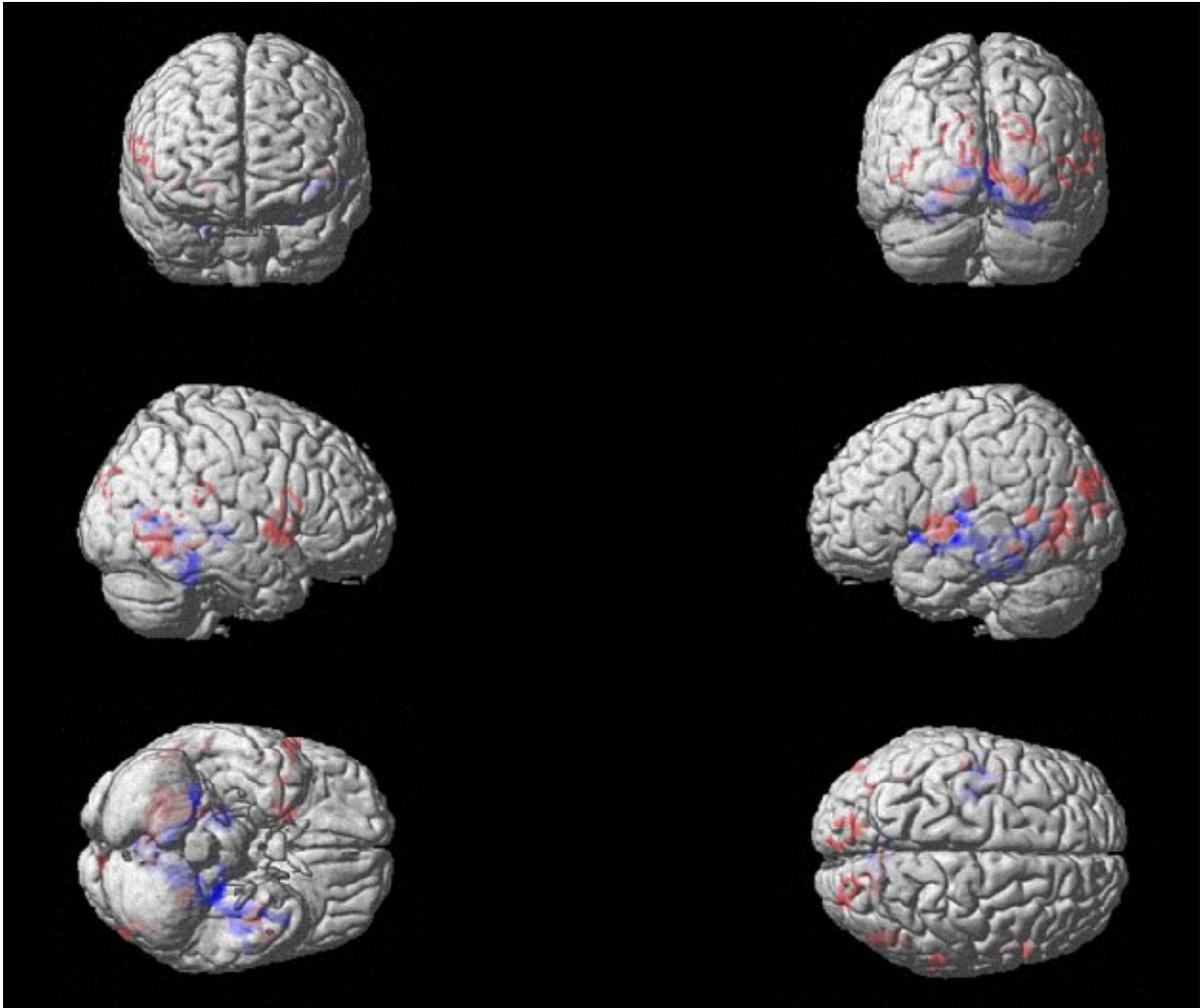


Figure 9. Activations cérébrales sous-tendant le binding automatique chez les sujets témoins (en rouge) et chez les patients schizophrènes (en bleu) ($p = 0,001$, non corrigés pour les comparaisons multiples ; $k = 20$ voxels contigus).

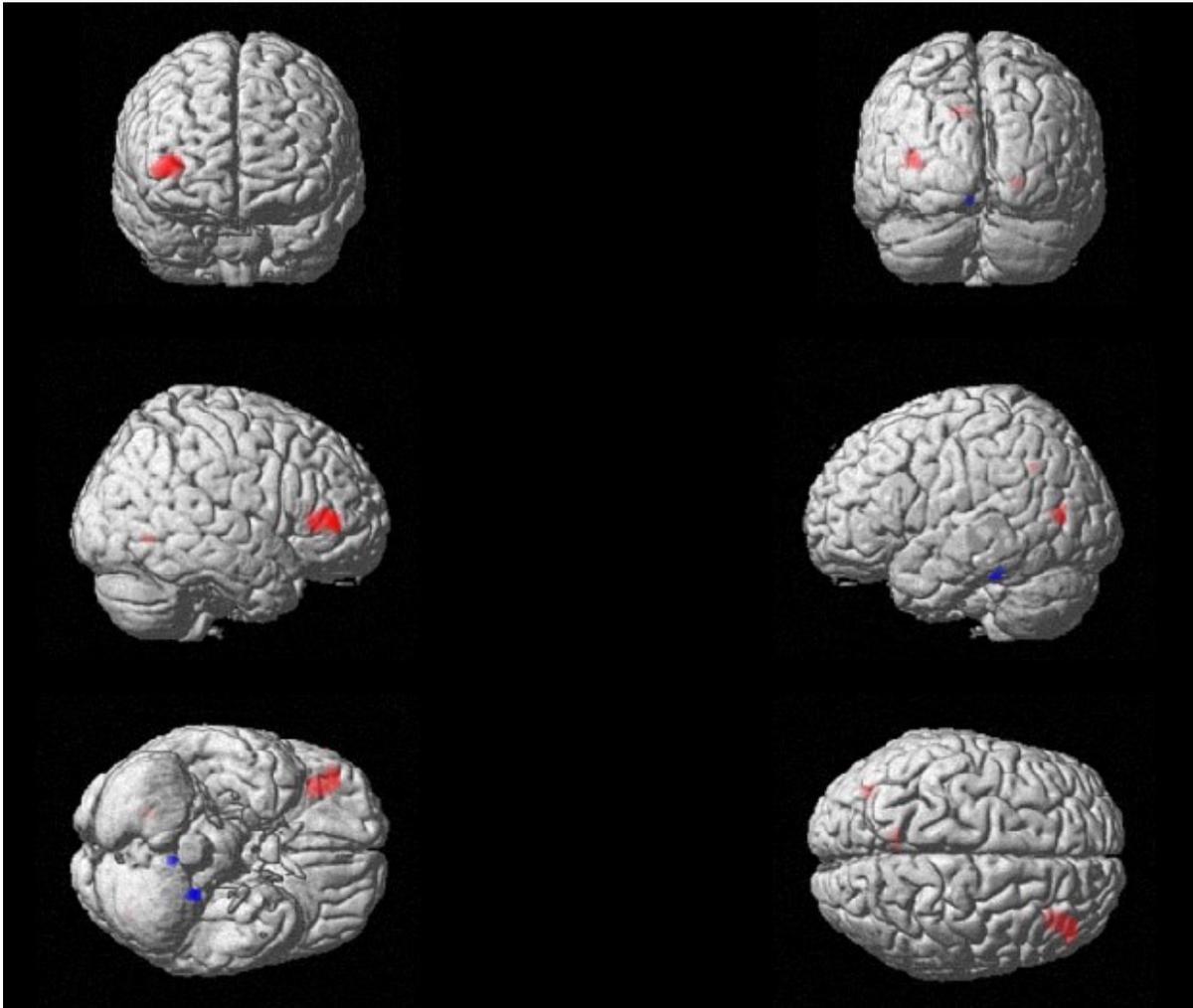


Figure 10. Activations cérébrales sous-tendant le binding automatique dans les comparaisons inter-groupes. Les activations cérébrales issues du contraste sujets témoins > patients schizophrènes sont représentées en rouge ; celles issues du contraste patients schizophrènes > sujets témoins sont représentées en bleu ($p = 0,001$, non corrigés pour les comparaisons multiples ; $k = 20$ voxels contigus).

Tableaux IV : Régions cérébrales sous-tendant le binding automatique chez les sujets témoins, les patients schizophrènes et dans les comparaisons inter-groupes.

	Hémisphère	Régions cérébrales	Aire de Brodmann	Score Z	Coordonnées (espace stéréotaxique MNI)			Taille de cluster
					x	y	z	
Témoins	Droit	gyrus lingual	19	4,73	20	-60	-6	804
	Droit	gyrus parahippocampique	19	4,23	22	-42	-8	
	Droit	gyrus fusiforme	27	4,04	32	-62	-12	
	Droit	hippocampe		3,71	22	-30	-6	
	Gauche	gyrus occipital supérieur	19	3,89	-14	-84	24	261
	Gauche	Cuneus	19, 18	3,74	-8	-90	30	
	Droit	gyrus temporal moyen	37	3,83	50	-60	4	233
	Gauche	Insula		4,43	-38	-8	2	189
	Gauche	Putamen		3,83	-28	-2	-2	
	Droit	gyrus occipital supérieur	19	4,11	20	-84	28	160
	Droit	gyrus occipital moyen	37, 19	3,68	30	-90	24	
	Gauche	gyrus lingual	19	3,94	-18	-64	-8	160
	Gauche	gyrus occipital moyen	37, 19	3,82	-48	-82	-2	136
	Droit	gyrus frontal inférieur	44	4,13	60	12	18	123
	Droit	Putamen		3,90	24	12	-6	114
	Droit	gyrus temporal supérieur	22	3,90	62	-38	20	74
	Gauche	gyrus fusiforme	27	4,04	-28	-48	-10	62

	Gauche	gyrus postcentral	43	3,77	-46	-20	20	60
	Gauche	gyrus temporal moyen	39	4	-44	-54	8	53
	Droit	cuneus, précuneus	7	3,55	22	-72	24	46
Patients	Droit	gyrus fusiforme	37	5,16	32	-42	-16	1579
	Droit	gyrus lingual	19	5,15	8	-56	-2	
	Droit	cervelet (culmen)		4,66	24	-42	-26	
	Gauche	gyrus fusiforme	37	5,59	-24	-46	-12	
	Gauche	gyrus lingual	19	3,54	-24	-48	-6	
	Gauche	gyrus parahippocampique	36	4,01	-26	-28	-14	
	Gauche	gyrus temporal supérieur	22	4,36	-46	-16	4	485
	Gauche	Insula		4,15	-34	-14	6	
	Droit	thalamus		4,22	16	-20	0	121
	Droit	hippocampe		3,75	20	-30	-4	
T > P	Droit	gyrus frontal moyen	10, 43	4,26	38	40	6	140
	Gauche	précuneus	7	3,70	-10	-56	36	24
	Droit	gyrus lingual	19	3,67	20	-62	-4	21
P > T	Gauche	cervelet (culmen)		3,81	-6	-50	-12	23
		noyau caudé		3,84	-30	-16	14	6

P : patients schizophrènes ; T : sujets témoins

b) Activations cérébrales sous-tendant le binding contrôlé

Les régions cérébrales sous-tendant la condition de binding contrôlé ont été mises en évidence par le contraste de la condition de binding contrôlé par rapport à la condition séparée.

Chez les sujets témoins, le binding contrôlé est sous-tendu par des activations dans le gyrus frontal moyen droit seulement (voir figure 11. et tableau V.) alors que les patients schizophrènes n'ont pas de cluster d'activation significatif pour ce contraste.

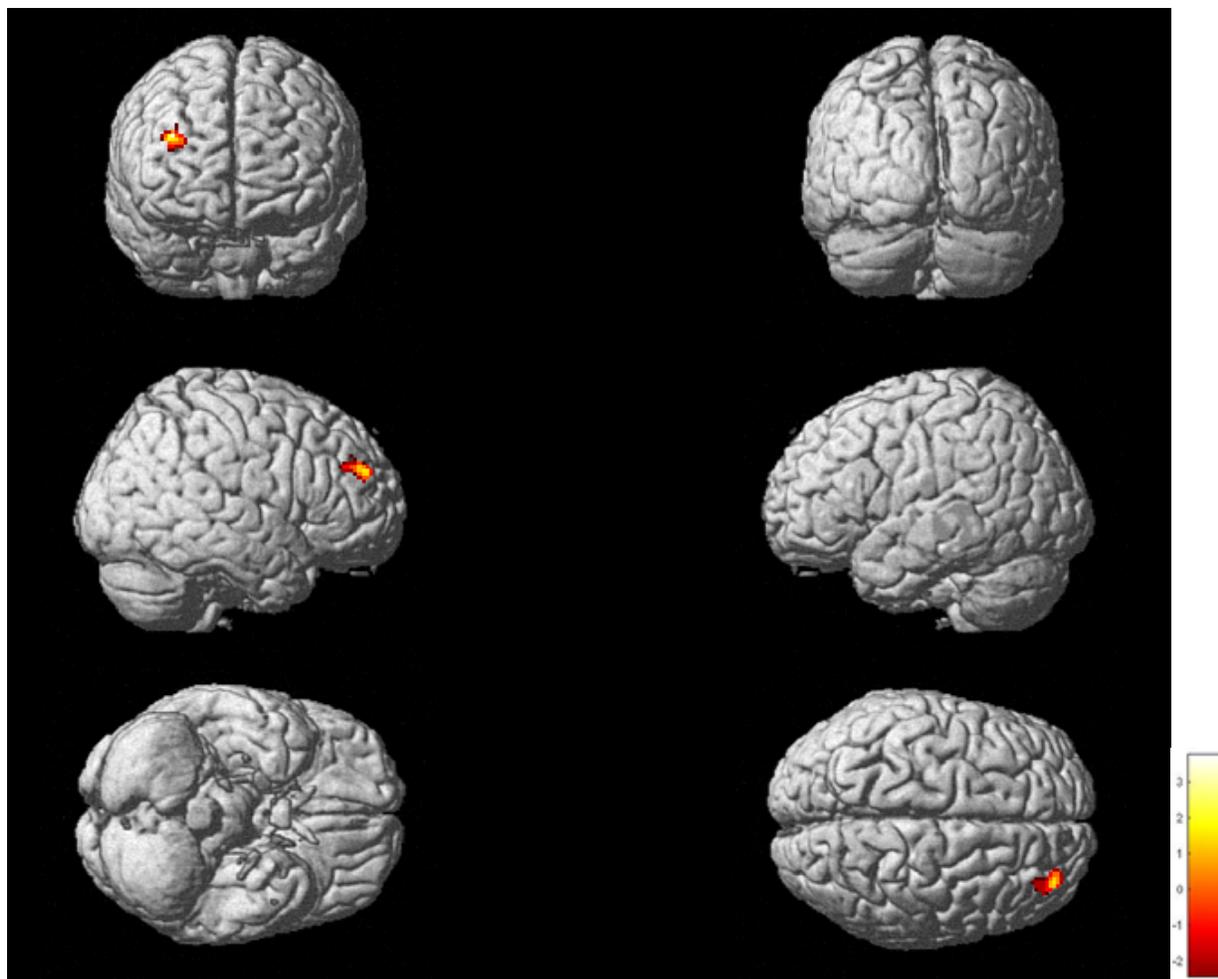


Figure 11. Activations cérébrales sous-tendant le binding contrôlé chez les sujets témoins ($p = 0,001$, non corrigés pour les comparaisons multiples ; $k = 20$ voxels contigus).

Les comparaisons inter-groupes montrent que les sujets témoins présentent des niveaux d'activations plus importants que les patients schizophrènes dans le gyrus occipital moyen gauche et le gyrus frontal inférieur, moyen et supérieur droit. Les patients schizophrènes ne présentent pas d'hyperactivation par rapport aux sujets témoins (voir figure 12. et tableau V.).

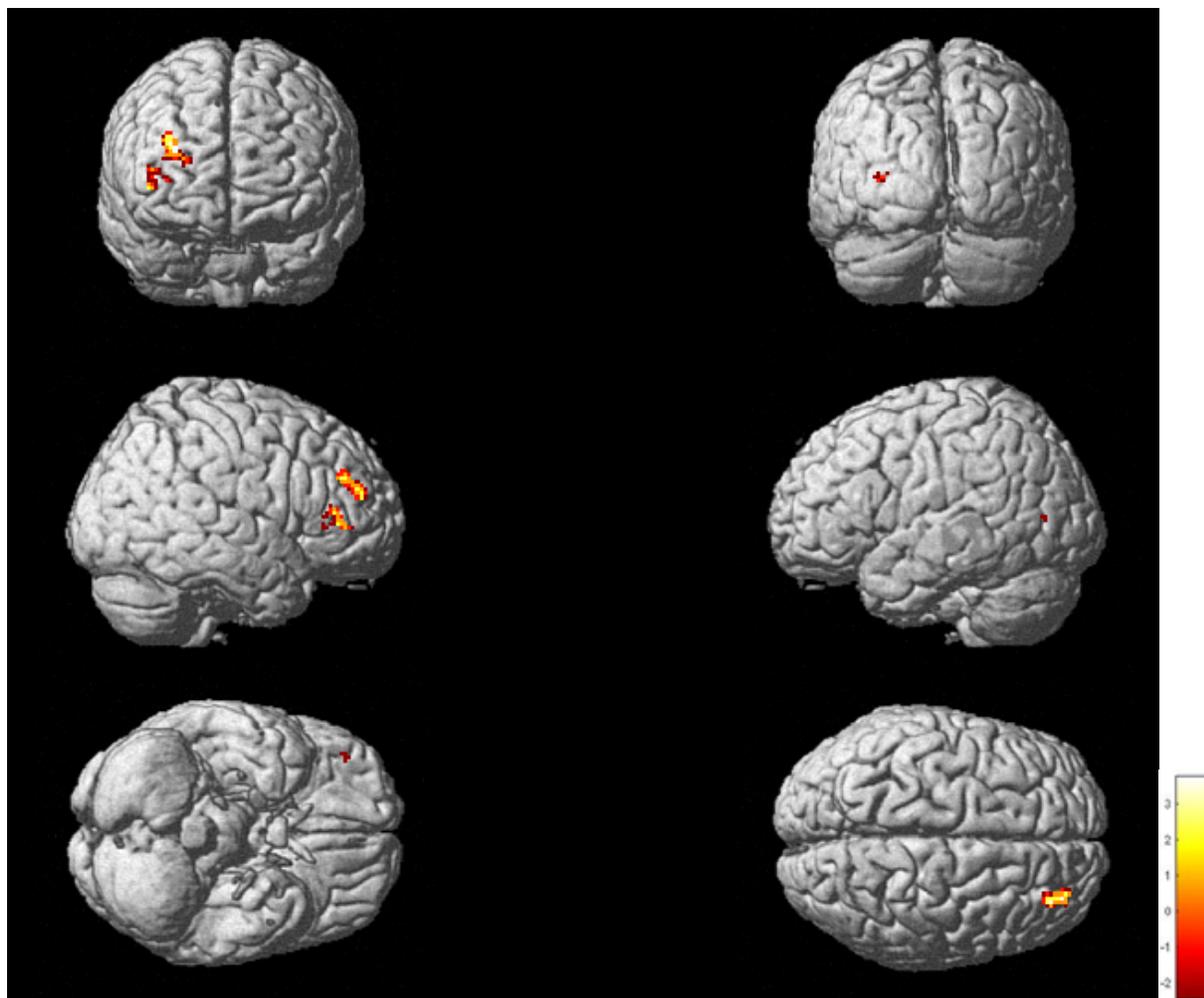


Figure 12. Régions cérébrales plus activées chez les sujets témoins par rapport aux patients schizophrènes dans le binding contrôlé ($p = 0,001$, non corrigés pour les comparaisons multiples ; $k = 20$ voxels contigus).

Tableau V. Régions cérébrales sous-tendant le binding contrôlé chez les sujets témoins, les patients schizophrènes et dans les comparaisons inter-groupes.

	Hémisphère	Régions cérébrales	Aire de Brodmann	Score Z	Coordonnées (espace stéréotaxique MNI)			Taille de cluster
					x	y	z	
					Témoins	Droit	gyrus frontal moyen	
Patients	aucun cluster d'activation significatif							
T > P	Droit	gyrus frontal moyen	9	3,41	42	40	4	70
	Droit	gyrus frontal supérieur	9	3,44	24	46	16	101
	Gauche	gyrus occipital moyen	30	3,52	-28	-76	8	20
P > T	aucun cluster d'activation significatif							

P : patients schizophrènes ; T : sujets témoins

c) Activations cérébrales sous-tendant le binding contrôlé par rapport au binding automatique

Seules des activations significatives du lobule pariétal supérieur et du précunéus gauche, du gyrus frontal supérieur droit et du gyrus frontal moyen gauche chez les sujets témoins ont été mises en évidence dans le contraste de la condition de binding contrôlé par rapport au binding automatique (voir figure 13. et tableau VI.). Les patients schizophrènes ainsi que les comparaisons inter-groupes ne présentent pas d'activations significatives.

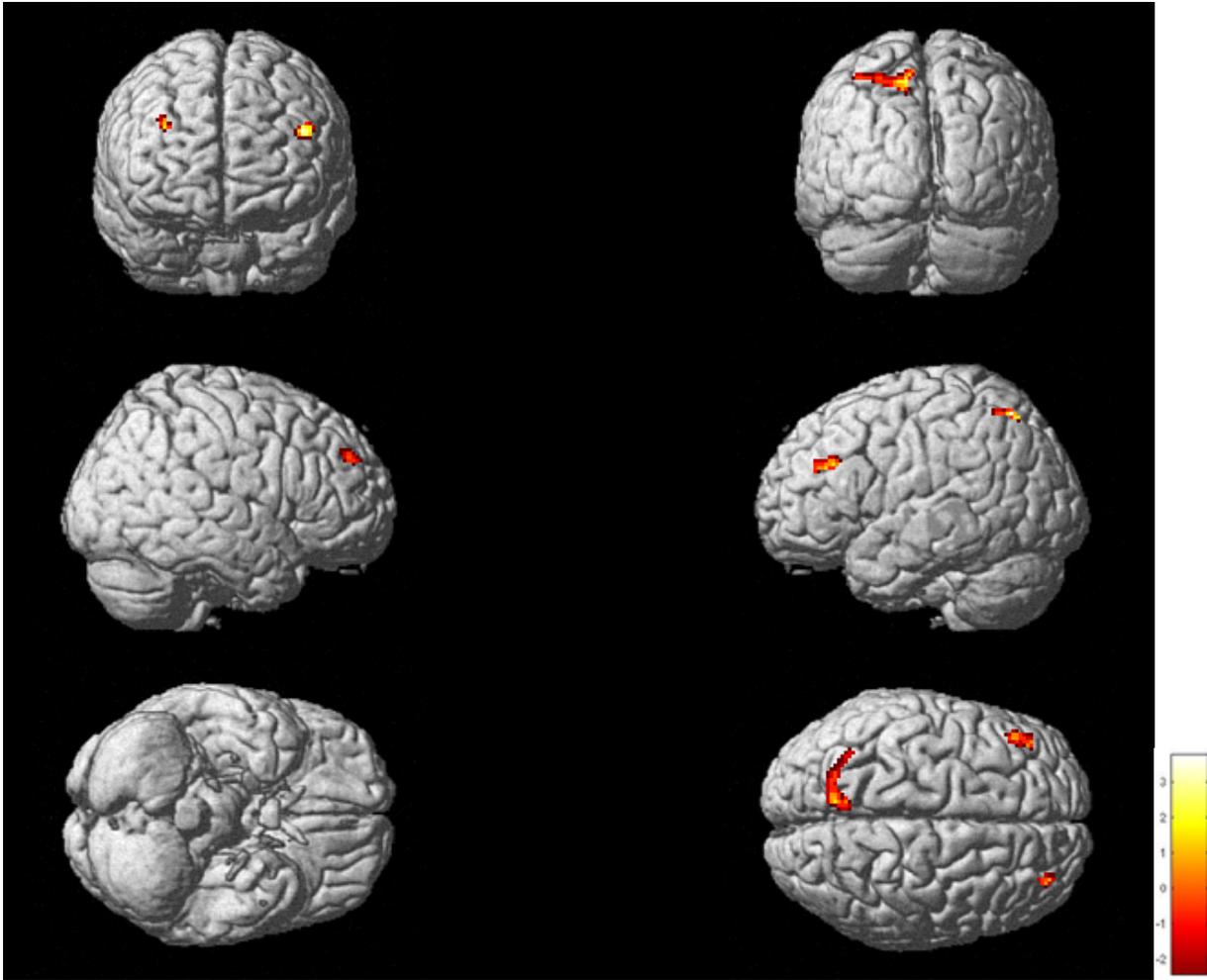


Figure 13. Régions cérébrales activées dans le contraste binding contrôlé – binding automatique chez les sujets témoins ($p = 0,001$, non corrigés pour les comparaisons multiples ; $k = 20$ voxels contigus).

Tableau VI. Régions cérébrales sous-tendant le binding contrôlé par rapport au binding automatique chez les sujets témoins.

	Hémisphère	Régions cérébrales	Aire de Brodmann	Score Z	Coordonnées (espace stéréotaxique MNI)			Taille de cluster
					x	y	z	
Témoins	gauche	lobule pariétal supérieur	7	3,97	-34	-60	58	162
	gauche	Précuneus	7	3,65	-12	-66	50	
	gauche	gyrus frontal inférieur	9	3,55	-44	30	28	77
	gauche	gyrus frontal moyen	9	3,49	-44	40	26	
	droit	gyrus frontal moyen	9	3,96	32	50	32	29
Patients	aucun cluster d'activation significatif							
T > P	aucun cluster d'activation significatif							
P > T	aucun cluster d'activation significatif							

d) Corrélations avec la réponse hémodynamique

Des corrélations entre le niveau de performance mesuré par l'indice Pr pour les conditions de binding automatique et contrôlé et le signal BOLD mesuré dans les pics d'activation ont été effectuées. Seules les activations présentes dans nos régions d'intérêt (lobe temporal médian, région pariétale et région frontale) ont été prises en compte. Les activations du gyrus parahippocampique droit, de l'hippocampe droit, du précunéus et du lobe frontal inférieur ont donc été utilisées pour les corrélations avec l'indice Pr dans le binding automatique. Il n'y a aucune corrélation significative pour cette condition chez les sujets témoins et chez les patients schizophrènes (tous les $p > 0,006$; α corrigé pour les comparaisons multiples par la correction de Bonferroni). Pour le binding contrôlé, la corrélation sera effectuée entre la région cérébrale activée chez les sujets témoins, c'est-à-dire le gyrus frontal supérieur droit, et l'indice Pr dans le binding contrôlé. Cette corrélation n'est pas significative ($p = 0,14$). Les résultats de ces corrélations sont présentés dans le tableau VII.

Tableau VII : Corrélations entre les résultats comportementaux et les niveaux d'activations du signal BOLD sous-tendant les régions cérébrales activées dans le binding automatique et contrôlé chez les patients schizophrènes et les sujets témoins.

Type de binding	Régions cérébrales	Sujets témoins		Patients schizophrènes	
		r	p-value	r	p-value
Binding automatique	gyrus parahippocampique droit	-0,28	0,26	-0,18	0,47
	hippocampe droit	0,35	0,15	-0,14	0,58
	gyrus frontal inférieur droit	-0,17	0,49	N/A	N/A
	précuneus droit	0,07	0,8	N/A	N/A
Binding contrôlé	gyrus frontal supérieur droit	-0,36	0,14	N/A	N/A

N/A = aucune activation trouvée pour cette région cérébrale.

$\alpha_{\text{critique}} = 0,05/7 = 0,007$; α corrigé pour les comparaisons multiples par la correction de Bonferroni pour le binding automatique.

Une seconde série de corrélations a été effectuée entre les variables cliniques (symptômes positifs, négatifs et généraux mesurés selon le PANSS et la dose d'antipsychotique) et le signal de la courbe BOLD des régions sélectionnées pour le binding automatique chez les patients schizophrènes. Il n'y a aucune corrélation significative (tous les $p > 0,003$; α corrigé pour les comparaisons multiples par la correction de Bonferroni) (voir tableau VIII).

Tableau VIII : Corrélations entre les variables cliniques et les niveaux d'activations du signal BOLD sous-tendant les régions cérébrales activées dans le binding automatique chez les patients schizophrènes.

Régions cérébrales	Variables cliniques			
	PANSS P	PANSS N	PANSS G	Dose d'antipsychotique
gyrus parahippocampique droit	r = -0,04 p = 0,88	r = 0,08 p = 0,74	r = 0,32 p = 0,19	r = 0,15 p = 0,55
hippocampe droit	r = -0,23 p = 0,35	r = 0,18 p = 0,48	r = 0,13 p = 0,6	r = 0,15 p = 0,57

r : coefficient de Pearson ; p : p-value ; PANSS P : PANSS positif, PANSS N : PANSS négatif, PANSS G : PANSS général ; Dose : dose de médicament antipsychotique
 $\alpha_{\text{critique}} = 0,05/8 = 0,006$; α corrigé pour les comparaisons multiples par la correction de Bonferroni.

Partie 4 : Discussion

1. Rappel des résultats

L'objectif de cette étude fût, au niveau comportemental, de décrire les performances liées au binding contrôlé en mémoire de travail par rapport au binding automatique dans la schizophrénie et d'étudier les substrats neuronaux qui sous-tendent le binding automatique et le binding contrôlé dans la schizophrénie par rapport à un groupe témoin sain. Au niveau comportemental, notre hypothèse stipulait que les patients schizophrènes auraient des performances équivalentes à celles des sujets témoins pour la condition de binding automatique, alors qu'ils auraient un niveau de performance plus faible pour la condition de binding contrôlé. Au niveau cérébral, nos hypothèses stipulaient que les patients schizophrènes présenteraient des niveaux d'activations plus faibles dans la région hippocampique et plus élevés dans la région pariétale par rapport aux sujets témoins, pour le binding automatique, ainsi que des niveaux d'activations plus faibles de la région hippocampique et de la région préfrontale pour le binding contrôlé.

Nos résultats suggèrent que les patients schizophrènes ne présenteraient pas de déficit de binding automatique alors qu'ils auraient un déficit de binding contrôlé par rapport aux sujets témoins. Les analyses exploratoires des performances en fonction du QI suggèrent que le QI serait associé au binding contrôlé et non au binding automatique. Il y a un effet différentiel du QI chez les sujets témoins qui n'est pas retrouvé chez les patients schizophrènes. Chez les sujets témoins, le groupe avec un QI élevé a obtenu de meilleurs résultats que le groupe avec un QI faible pour le binding contrôlé, alors qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux sous-groupes pour le binding automatique. Il n'y a pas d'effet du QI chez les patients

schizophrènes qui présentent des performances similaires entre les sous-groupes QI élevé et QI faible pour les deux types de binding. Le déficit de binding contrôlé serait présent au-delà du déficit de QI. Au niveau cérébral, pour le binding automatique, les patients schizophrènes présentent des niveaux d'activation plus faibles par rapport aux sujets témoins dans la région frontale moyenne, le gyrus lingual et le précunéus et des niveaux d'activation plus élevés dans le cervelet. Pour le binding contrôlé, les patients schizophrènes présentent des niveaux d'activations plus faibles du cortex préfrontal dorsolatéral droit. Dans le contraste entre le binding contrôlé et le binding automatique, seuls des niveaux d'activation significatifs sont retrouvés seulement chez les sujets témoins qui présentent des activations du cortex préfrontal dorsolatéral bilatéral et dans la région pariétale (lobule pariétal supérieur et précunéus gauche).

2. Le binding automatique et le binding contrôlé dans la schizophrénie

a) Le binding automatique et contrôlé

Nos résultats comportementaux seraient en accord avec notre première hypothèse qui stipule qu'il y aurait une dissociation entre les deux formes de binding dans la schizophrénie. Les analyses post hoc exploratoires montrent que Les patients auraient un niveau de performance équivalent à celui des sujets témoins dans la condition de binding automatique alors qu'ils auraient un niveau de performance plus faible dans la condition de binding contrôlé. Étant donné que le seul processus qui diffère entre les deux conditions est la façon dont sont associées les informations, ces résultats permettent de déduire que l'association contrôlée des informations serait déficitaire, alors que l'association automatique serait préservée dans la schizophrénie.

L'aspect préservé du binding automatique, observé dans cette étude, concorde avec les résultats obtenus dans des études précédentes (Luck, Buchy, et al., 2009; Luck et al., 2010a). La méta-analyse effectuée en 2014 sur le binding automatique stipule que ce processus n'est pas plus

altéré dans la schizophrénie que le déficit de mémoire de travail largement rapporté dans la recension des écrits (Grot et al., 2014).

Selon le modèle théorique de la mémoire de travail développé par Baddeley (Baddeley, 2000), nos résultats suggèrent que les deux sous-systèmes esclaves (la boucle phonologique et le calepin visuospatial) ne seraient pas déficitaires dans la schizophrénie, car les patients ont obtenu des résultats équivalents à ceux des sujets témoins pour les conditions de binding automatique et séparée. Si les patients schizophrènes avaient eu un déficit dans un des deux sous-systèmes, nous aurions observé un niveau de performance plus faible dans les deux types de binding et dans la condition séparée. Dans la recension des écrits, les études sont mitigées quant à un déficit de ces deux sous-systèmes. Certaines études mettent en évidence un déficit (Kim et al., 2004; Park & Holzman, 1992; Perry et al., 2001) alors que d'autres ne parviennent pas à retrouver ce résultat (Cohen et al., 1999; Elvevag, Weinberger, & Goldberg, 2002; Frydecka et al., 2014). Nous ne pouvons donc pas conclure formellement qu'un déficit est présent ou absent au niveau de ces systèmes dans la schizophrénie.

Le buffer épisodique est le système qui permet d'associer les informations de la boucle phonologique et du calepin visuospatial. Dans son modèle de la mémoire de travail de 2000, Baddeley pose l'hypothèse que le buffer épisodique est le lien entre la mémoire à long terme et l'administrateur central et que le processus de binding est sous le contrôle de ce dernier. Ce modèle ne semble pas compatible avec nos résultats, car nous avons trouvé un déficit de binding contrôlé et un binding automatique préservé. Si l'administrateur central contrôlait le binding de façon générale, nous aurions trouvé des résultats identiques dans les deux conditions. Dans son modèle révisé de 2011 (Baddeley, 2012; Baddeley et al., 2011), Baddeley suggère que le buffer épisodique est lié à l'administrateur central, mais aussi à la boucle phonologique et au calepin

visuospatial. Ce modèle est plus compatible avec nos résultats. En effet, le binding automatique serait sous-tendu par le lien direct entre les deux sous-systèmes et le buffer épisodique alors que le binding contrôlé serait sous-tendu par ces trois composantes et l'administrateur central. Les patients schizophrènes ne présenteraient pas de déficit dans la condition de binding automatique, ce qui signifie qu'ils seraient capables de mémoriser l'association de deux informations et donc que le processus sous-tendu par le buffer épisodique ne serait pas altéré. Le déficit de binding contrôlé suggère une altération de l'administrateur central qui entraîne des difficultés pour organiser et associer les informations de façon volontaire. Cette hypothèse corrobore notre méta-analyse de 2014 qui montre aussi que le buffer épisodique serait épargné dans la schizophrénie (Grot et al., 2014). Il existe un certain consensus dans la schizophrénie qui avance que les processus sous-tendus par l'administrateur central seraient déficitaires (Callicott et al., 2000; Fleming et al., 1995; Hugdahl et al., 2004; Kim et al., 2004; McKenna, Ornstein, & Baddeley, 2002).

Contrairement à nos résultats, plusieurs études rapportent un déficit de binding automatique dans la schizophrénie (Burglen et al., 2004; Leiderman & Strejilevich, 2004; Salame et al., 2006). Dans ces études, le binding est effectué entre un stimulus visuel et une position spatiale, or, le buffer épisodique est le lien entre la boucle phonologique et le calepin visuospatial, l'association entre un stimulus visuel et sa position spatiale pourrait être faite dans le système du calepin visuospatial. En conséquence, les processus testés dans ces études seraient davantage sous-tendus par le calepin visuospatial que ceux du buffer épisodique. Les études évaluant spécifiquement la mémoire de travail visuospatiale rapportent des déficits chez les patients schizophrènes (Park & Holzman, 1992; Walter et al., 2003).

Dans le modèle de Cowan (Cowan, 2005), le processus automatique du binding est soutenu par la mémoire activée, alors que le processus contrôlé est effectué dans le focus de l'attention. Dans cette étude, le binding automatique serait effectué au niveau de la mémoire activée alors que le binding contrôlé serait effectué au niveau du focus de l'attention. Nos résultats suggèrent que la mémoire activée serait relativement préservée dans la schizophrénie et que le focus de l'attention serait déficitaire. À notre connaissance, aucune étude évaluant spécifiquement la mémoire activée et le focus de l'attention du modèle de Cowan dans la schizophrénie n'a été publiée.

a) Le maintien en mémoire de travail

Dans la partie précédente, il a été envisagé que le déficit de binding contrôlé dans la schizophrénie serait associé à une altération des processus exécutifs de la mémoire de travail sous-tendus par l'administrateur central ou le focus de l'attention selon le modèle théorique dans lequel on se place. Cependant, l'hypothèse qu'un déficit des processus exécutifs causerait le déficit de binding contrôlé entre en conflit avec celle qui stipule que le maintien des informations en mémoire de travail serait un processus actif qui nécessiterait le recrutement des fonctions attentionnelles et exécutives (Park & Gooding, 2014). En effet, Nobre et collaborateurs (Gazzaley & Nobre, 2012; Lepsien, Thornton, & Nobre, 2011; Nobre et al., 2004) ont démontré que l'attention est associée au maintien des informations en mémoire de travail et notamment qu'un maintien optimal nécessite d'orienter son attention vers ses représentations internes. Il existe deux stratégies de maintien, la mise à jour attentionnelle et la répétition. La mise à jour attentionnelle consiste à focaliser son attention sur l'information pour la retenir. La stratégie de répétition est un processus qui consiste à répéter l'information et qui demanderait moins de ressources attentionnelles que le rafraichissement (Camos, Mora, & Oberauer, 2011). Le maintien

d'informations spatiales peut être fait par répétition en utilisant l'attention sélective spatiale (Awh, Jonides, & Reuter-Lorenz, 1998). Ces répétitions dépendent en partie du même réseau neuronal qui supporte l'attention spatiale, incluant le cortex pariétal postérieur droit (Corbetta & Shulman, 2002; Postle, Awh, Jonides, Smith, & D'Esposito, 2004). L'engagement actif des ressources attentionnelles jouerait donc un rôle clé dans le maintien. Les patients schizophrènes présentent des déficits de répétition articulatoire (Zilles, Jung, Gruber, Falkai, & Gruber, 2013). Si l'administrateur central et le focus de l'attention jouent un rôle dans la phase de maintien actif et que ces deux systèmes sont perturbés dans la schizophrénie, alors les patients devraient obtenir des résultats plus faibles par rapport aux sujets témoins dans les deux conditions de binding, car le maintien des informations serait altéré. Nous ne retrouvons pas ce résultat.

Dans le modèle de Cowan (Cowan, 1988), le maintien actif serait effectué au niveau du focus de l'attention. Cette théorie est aussi en conflit avec nos résultats qui suggèrent une altération de ce système dans la schizophrénie. Deux hypothèses peuvent être émises pour expliquer cette contradiction. La première hypothèse serait que le focus de l'attention soit intact et sous-tendrait le maintien actif seulement et que le contrôle de l'attention (ou l'exécuteur central) soit altéré et sous-tendrait l'association contrôlée des informations. L'altération de l'exécuteur central aurait donc un impact sur le binding contrôlé tout en préservant le maintien actif. La seconde hypothèse serait que le focus de l'attention soit effectivement altéré et les données actuelles ne permettent pas d'expliquer pourquoi dans le binding automatique la présence du maintien actif des informations n'aboutit pas à une diminution de la performance des patients schizophrènes. La dernière hypothèse qui peut être émise pour expliquer ce paradoxe est que la phase de maintien dans notre tâche serait plus passive et que les patients seraient capables de maintenir les informations. Lorsqu'il a créé son modèle, Baddeley a proposé que le maintien

simple d'information (le stockage à court terme) soit un phénomène passif et qui ne nécessite pas le recrutement exécutif (Baddeley, 2012). Cette hypothèse concorde avec nos résultats. Dans ce cas, le déficit de binding contrôlé serait provoqué par un déficit à l'encodage, lorsque les patients doivent recruter leurs ressources attentionnelles et exécutives pour associer les informations.

Une piste de réflexion serait d'analyser les données de neuroimagerie selon l'encodage, le maintien et la récupération pour vérifier si les activations neuronales qui sous-tendent les différentes phases de la mémoire de travail sont impliquées dans les processus exécutifs et si elles diffèrent entre les deux groupes. Par exemple, la mise en place de stratégies où l'activation de régions cérébrales alternatives compenserait le déficit exécutif et permettrait un maintien actif efficace.

b) Les processus automatiques et contrôlés dans la schizophrénie

Nos résultats suggèrent que, contrairement aux processus contrôlés, les processus automatiques seraient relativement épargnés dans la schizophrénie. Cette division se retrouverait dans plusieurs fonctions cognitives différentes. Suite à une recension des écrits sur la mémoire dans la schizophrénie, McKenna, Ornstein, & Baddeley (2002) notent que certaines études ne rapportent pas de déficit pour le test simple de rappel de chiffre alors que celles évaluant la manipulation d'information en mémoire de travail en rapportent chez les patients. Ils observent aussi que les patients présentent des déficits de mémoire sémantique, mais qu'une majorité d'études ne rapportent pas de déficit de mémoire procédurale et implicite. Les études où sont rapportés des déficits cognitifs dans la schizophrénie, testent principalement des processus contrôlés (la manipulation en mémoire de travail, la mémoire sémantique), alors que la majorité de celles qui mesurent des processus automatiques (le maintien simple et la mémoire implicite et procédurale) ne rapportent pas de déficit. Ce phénomène a aussi été observé dans l'attention

(Luck & Gold, 2008), l'amorçage sémantique (Jahshan, Wynn, Breitmeyer, & Green, 2012; Sponheim, Steele, & McGuire, 2004) et dans le traitement implicite des émotions (Mano & Brown, 2013). Le point commun entre les tâches utilisées dans toutes ces études est qu'elles ne requièrent pas le recrutement des processus cognitifs de haut niveau et se base sur des fonctions plus automatiques. Par exemple, les patients schizophrènes sont capables de diriger leur attention sur une cible saillante et de la sélectionner tout en rejetant les cibles non pertinentes (processus automatique) alors qu'ils présentent des déficits pour aller sélectionner de façon volontaire un stimulus pertinent (processus contrôlé).

Cette dissociation entre les processus automatiques et contrôlés dans la schizophrénie suggère que les patients schizophrènes ne présenteraient pas de déficit généralisé ni de déficit spécifique dans des domaines cognitifs précis, mais que le traitement automatique des informations serait préservé, quel que soit le domaine cognitif alors que le traitement contrôlé serait déficitaire dans l'ensemble des processus cognitifs. Il existe actuellement des débats pour déterminer si les déficits cognitifs dans la schizophrénie sont généralisés ou spécifiques. Blanchard & Neale (1994) observent un déficit cognitif généralisé, mais ils n'excluent pas qu'il y ait un déficit spécifique. Joyce & Roiser (2007) suggèrent que les déficits cognitifs pourraient être situés dans des domaines précis. Ils concluent, suite à une recension des écrits, que les déficits cognitifs seraient hétérogènes. Green, Horan, & Sugar (2013) mettent aussi en avant que les déficits cognitifs seraient hétérogènes. Enfin, Gold & Dickinson (2013) et Gold et al. (2009) suggèrent que l'étendue des déficits cognitifs serait immense, mais que quelques domaines précis seraient épargnés. Nos résultats apportent une nouvelle piste de réflexion sur la dissociation entre les processus automatiques et contrôlés dans la schizophrénie. Des études supplémentaires seraient nécessaires pour la valider.

3. Association entre le QI et le binding en mémoire de travail

Nous constatons qu'il y aurait un effet différentiel du QI chez les sujets sains qui n'est pas retrouvé chez les patients schizophrènes. Les tests post hoc exploratoire montrent que les sujets témoins avec un QI élevé obtiennent de meilleurs résultats que ceux avec un QI faible pour le binding contrôlé, mais il n'y a pas de différence entre les résultats des deux sous-groupes pour le binding automatique. Chez les patients schizophrènes aucune différence n'est retrouvée entre les deux sous-groupes pour les deux conditions de binding.

a) Association avec le QI chez les sujets témoins

Ce résultat montre que le binding contrôlé est un processus cognitif exigeant d'importantes ressources cognitives et qui nécessite un certain niveau d'intelligence pour le réussir complètement. Le binding automatique est un processus qui ne nécessite pas de ressource de haut niveau.

En effet, il existe une corrélation entre le QI et les fonctions cognitives comme la mémoire de travail, les fonctions exécutives et l'attention. Comme discuté dans la partie précédente, le binding contrôlé en mémoire de travail est une tâche complexe qui comprend plusieurs processus cognitifs dont l'attention, la mémoire de travail et les fonctions exécutives. Pour chacune de ces fonctions cognitives, des études rapportent un lien avec le QI. Les fonctions exécutives sont associées à l'intelligence¹, avec une corrélation plus importante entre les tâches d'actualisation et le QI par rapport aux tâches d'inhibition (Friedman et al., 2006). La mémoire de travail semble être davantage associée avec le QI que les fonctions exécutives, car c'est une

¹ Le QI est un indice du niveau d'intelligence général. Les mesures de QI et d'intelligence générale (g) sont fortement corrélées et souvent utilisées de façon interchangeable pour décrire le noyau commun de ces mesures (Deary, Penke, & Johnson, 2010).

fonction cognitive plus complexe (Mohn, Sundet, & Rund, 2014). Plusieurs études suggèrent un lien important entre la capacité de mémoire de travail et l'intelligence fluide. Unsworth, Redick, Heitz, Broadway, & Engle (2009) montrent avec des tâches d'empan simples (rappel de mot seulement) ou complexes (rappel de mot avec une tâche d'arithmétique concomitante) que le maintien en mémoire de travail est associé à l'intelligence. Les fonctions plus exécutives sont néanmoins plus fortement associées à l'intelligence fluide. Dans une méta-analyse et une analyse de modélisation par équation structurelle, Ackerman, Beier, & Boyle (2005) séparent les tâches de mémoire de travail (nécessitant de la manipulation d'information) et les tâches de mémoire à court terme (nécessitant le maintien seulement). Ils constatent des corrélations entre la mémoire à court terme et l'intelligence (0,260) ainsi qu'entre la mémoire de travail et l'intelligence (0,397), correspondant environ à 6,8 % de variance partagée pour la première corrélation et 15,8 % pour la seconde. La corrélation entre la mémoire de travail et l'intelligence est très significative alors que celle avec la mémoire à court terme ne l'est pas. Nos résultats corroborent cette théorie qui suggère que les tâches de mémoire de travail avec un aspect exécutif sont associées au QI alors que les tâches de maintien ne le sont pas.

b) Association avec le QI dans la schizophrénie

Pour le binding automatique, nos résultats concordent avec les études précédentes en schizophrénie qui suggèrent que le QI n'est pas associé à ce type de binding. Luck et al. (2008) séparent le groupe de patients selon leur performance de mémoire de travail et n'observent pas de différence de QI entre les groupes. De même, deux études ne trouvent pas de corrélation entre la performance dans la tâche de binding et le QI des patients (Luck, Montoya, et al., 2009 ; Salame et al., 2006).

Comme les processus impliqués dans le binding contrôlé sont associés à l'intelligence chez les sujets sains, le résultat que nous observons chez les patients schizophrènes est particulièrement intéressant. En effet, nous constatons que le QI n'est pas associé au binding contrôlé, les deux groupes de patients (« QI élevé » et « QI faible ») ont des niveaux de performances similaires pour le binding contrôlé et aucune corrélation entre le QI et la performance n'est retrouvée. Actuellement, peu d'études ont analysé le lien différentiel entre les performances cognitives et le QI, et à notre connaissance, aucune étude n'a démontré l'effet du QI sur la difficulté et le niveau de traitement d'une tâche de mémoire de travail dans la schizophrénie. Ruiz, Soler, Fuentes, & Tomas (2007) étudient le lien entre le fonctionnement intellectuel et la mémoire dans la schizophrénie en divisant les patients en deux groupes selon leur QI. Ils observent que, contrairement à nos résultats, le QI est associé à la mémoire de travail, l'attention et aux fonctions exécutives. En mémoire de travail, ils observent que les patients avec un QI élevé ont des résultats similaires aux données contrôles alors que les patients avec un QI faible ont des résultats significativement plus faibles. Wongupparaj et al. (2015) utilisent la méthode de modélisation par équation structurelle pour proposer un modèle théorique sur les liens entre la mémoire de travail, les fonctions exécutives et l'intelligence dans la schizophrénie. Ils suggèrent que la mémoire de travail est liée à l'intelligence via les fonctions exécutives (l'inhibition, l'actualisation et le changement). Dans notre étude, l'absence de lien entre le binding contrôlé et l'intelligence serait expliquée par le recrutement des fonctions exécutives (nécessaire dans cette condition). Les patients ont un déficit des fonctions exécutives qui est présent au-delà du déficit de QI (Chan, Chen, Cheung, Chen, Cheung 2006). Le déficit exécutif expliquerait donc pourquoi même les patients ayant un QI élevé ne parviennent pas à effectuer la tâche. Le déficit de binding contrôlé serait présent au-delà du déficit de QI. Ce résultat confirme

que notre tâche de binding contrôlé mesure bien un mécanisme impliquant des processus cognitifs de haut niveau.

4. Les substrats neuronaux sous-tendant le binding en mémoire de travail

a) Les substrats neuronaux sous-tendant le binding automatique

Chez les sujets sains, les activations sous-tendant le binding automatique sont situées dans le lobe temporal médian droit (incluant l'hippocampe et le gyrus parahippocampique), le gyrus frontal inférieur (BA 44), et dans les régions pariétales postérieures (cunéus et précunéus). Nos résultats concordent avec la recension des écrits qui stipule que le processus de binding est principalement sous-tendu par l'hippocampe. Plusieurs études de lésions et de neuroimagerie rapportent une implication de l'hippocampe et du gyrus parahippocampique dans le binding automatique (Libby et al., 2014; Luck et al., 2010a; Mitchell et al., 2000; Piekema et al., 2006). Dans la recension des écrits, ce processus est aussi associé à des activations du cortex préfrontal, et notamment des gyri moyen et supérieur (Prabhakaran et al., 2000), gyri précentraux inférieur et supérieur (Hannula & Ranganath, 2008). Au niveau préfrontal, nous observons des activations du gyrus frontal inférieur droit (BA 44 située dans la région préfrontale ventrolatérale). Le gyrus frontal inférieur est une région cérébrale impliquée dans le réseau fondamental qui sous-tend la mémoire de travail (Rottschy et al., 2012). L'activation préfrontale observée dans cette condition ne sous-tendrait pas le processus de binding, mais plus celui de la de mémoire de travail. Enfin, nous retrouvons des activations pariétales au niveau du précunéus et du cunéus. Cette région cérébrale est impliquée dans plusieurs études de mémoire de travail et sous-tendrait les processus attentionnels nécessaires pour encoder et maintenir des informations en mémoire de travail (Yeh et al., 2007). Des activations pariétales sont aussi rapportées par Luck et al. (2010a) et Piekema, Kessels et al. (2006). Pour résumer, le binding automatique impliquerait le lobe temporal médian

nécessaire à l'association des informations, le gyrus frontal inférieur, qui sous-tendrait le processus de mémoire de travail et la région pariétale postérieure qui sous-tendrait le recrutement des ressources attentionnelles nécessaire.

Chez les patients schizophrènes, nos résultats montrent des activations cérébrales situées principalement dans le lobe temporal médian. Dans leur analyse de groupe, à l'encodage et au maintien, Luck et al. (2010a) rapportent des activations du gyrus parahippocampique, du gyrus lingual, du gyrus fusiforme, du cervelet et du lobule pariétal inférieur. Parmi ces régions cérébrales, seule l'activation pariétale n'est pas retrouvée dans notre étude.

Nos résultats pour les comparaisons inter-groupes, au niveau du binding automatique, montrent que les patients schizophrènes présentent des niveaux d'activation plus faibles du cortex frontal moyen (BA 10), du précunéus gauche et du gyrus lingual droit.

Contrairement à notre hypothèse, il n'y a pas de différence entre les niveaux d'activation des patients et des sujets témoins dans l'hippocampe. Notre résultat suggère que les patients ne présentent pas d'altération de l'activation hippocampique dans le binding automatique, ce qui expliquerait qu'ils présenteraient des performances identiques aux sujets témoins au niveau comportemental. Ce résultat est surprenant, car le binding est sous-tendu par l'hippocampe, et la schizophrénie est souvent associée à un dysfonctionnement de cette structure (Meyer-Lindenberg, 2010). Luck et al., (2010a) démontrent que les patients schizophrènes présentent une hypoactivation de cette région associée au binding automatique. En outre, l'activité de base de l'hippocampe est plus importante dans la schizophrénie (Tregellas et al., 2014), ce qui pourrait avoir pour conséquence qu'une altération de l'activité hippocampique n'apparaîtrait pas forcément dans les analyses ou une activité normale apparaîtrait comme altérée. Étant donné les

résultats antérieurs et présents, nous ne pouvons pas conclure avec certitude qu'il n'y a aucune différence de l'activité hippocampique entre les patients schizophrènes et les sujets témoins dans le binding automatique, notamment durant la phase de maintien.

Nous observons une hypoactivation du précunéus et du cortex frontal moyen chez les patients schizophrènes par rapport aux sujets témoins. Ces deux régions cérébrales sont fortement impliquées dans les réseaux neuronaux qui sous-tendent la mémoire de travail (Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005; Van Hecke et al., 2013). Leur hypoactivation dans la schizophrénie reflèterait l'incapacité des patients à activer correctement leurs réseaux neuronaux pour effectuer une tâche de mémoire de travail (Sapara et al., 2014). Cependant, les résultats comportementaux suggèrent que les patients schizophrènes n'auraient pas de déficit pour la condition de binding automatique. L'hypoactivation de ces régions cérébrales pourrait ne pas refléter un déficit, mais pourrait être le résultat d'une réorganisation cérébrale compensatoire ou de la mise en place de stratégies alternatives. Cette réorganisation leur permettrait d'effectuer la tâche avec un niveau de performance équivalent aux sujets témoins. La mise en place de réseaux compensatoires dans la schizophrénie a déjà été évoquée dans des études ultérieures. Tan et al. (2006) rapportent que les patients schizophrènes ayant des résultats faibles à une tâche de n-back présentent des activations de la région préfrontale ventrolatérale qui reflèterait un mécanisme compensatoire pour compenser l'hypoactivation du cortex préfrontal dorsolatéral.

b) Les substrats neuronaux sous-tendant le binding contrôlé

Chez les sujets témoins, nous avons observé que le binding contrôlé est associé à une activation du gyrus frontal moyen droit (BA 9) correspondant au cortex préfrontal dorsolatéral. Cette activation cérébrale est retrouvée bilatéralement dans le contraste binding contrôlé > binding automatique qui met en évidence les activations cérébrales qui sous-tendent l'aspect

contrôlé de l'association dans lequel nous constatons aussi des activations du gyrus frontal inférieur et de la région pariétale (lobule pariétal inférieur et précunéus). Contrairement au binding automatique, le binding contrôlé nécessite le recrutement des fonctions exécutives et des processus attentionnels pour évaluer les différentes informations et les manipuler dans le but de les associer. Le cortex préfrontal dorsolatéral est associé à une variété de processus cognitifs incluant la mémoire de travail, l'attention et les fonctions exécutives (Courtney, Ungerleider, Keil, & Haxby, 1997). Cette région cérébrale est associée à la manipulation d'information, au maintien d'informations pendant de longs délais et à des charges mnésiques importantes (Leung, Gore, & Goldman-Rakic, 2002), à l'ajustement du comportement provoqué par les conflits (Mansouri, Buckley, & Tanaka, 2007) et à la préparation d'une action (Pochon et al., 2001). MacDonald, Cohen, Stenger, & Carter (2000) ont étudié les substrats neuronaux qui sous-tendent les processus automatiques et contrôlés au niveau attentionnel. Ils ont observé une activation plus importante du cortex préfrontal dorsolatéral durant la préparation de la condition contrôlée par rapport à la condition automatique. Ce résultat signifie que cette région cérébrale participe aussi au rôle attentionnel qui sous-tend le traitement contrôlé d'une information. La région dorsolatérale du cortex préfrontal (BA 9 et 46) est typiquement associée à beaucoup de processus attribués à l'administrateur central (Smith & Jonides, 1999). Les régions pariétales postérieures sous-tendent aussi les fonctions cognitives associées à ce système de la mémoire de travail (méta-analyse de Wager & Smith, 2003). Wager, Jonides, & Reading (2004) rapportent que le cortex préfrontal dorsolatéral et le cortex pariétal postérieur sont des régions cérébrales qui sous-tendent des processus attentionnels. L'activation du cortex préfrontal dorsolatéral observée sous-tendrait l'aspect de la manipulation des informations, ainsi que le contrôle attentionnel nécessaire pour effectuer la tâche alors que le lobule pariétal postérieur sous-tendait la réquisition des ressources attentionnelles. Ce résultat corrobore l'étude de Wendelken et al. (2008) qui analysent aussi les

substrats neuronaux sous-tendant l'organisation et le regroupement contrôlé d'informations en mémoire de travail. Ils démontrent que ces fonctions cognitives sont sous-tendues par des activations du cortex préfrontal et que des activations pariétales sont associées à la distribution des ressources attentionnelles requises pour effectuer la tâche.

Les patients schizophrènes présentent des niveaux d'activations plus faibles dans les gyrus frontaux moyen et supérieur droits (BA 9) par rapport aux sujets témoins. Ce résultat concorde avec la recension des écrits, les tâches impliquant l'utilisation de ressources cognitives de haut niveau sont associées avec une diminution de l'activation du cortex préfrontal dans la schizophrénie. Une hypoactivation de cette région est fréquemment associée avec un déficit de mémoire de travail requérant un contrôle exécutif. Les preuves sont particulièrement robustes pour appuyer l'hypothèse que le déficit de mémoire de travail requérant des ressources exécutives est associé à des activations altérées du cortex préfrontal dorsolatéral (Cannon et al., 2005; Dirnberger, Fuller, Frith, & Jahanshahi, 2014; Glahn et al., 2005). Cette région est impliquée dans la plupart des processus requérant des fonctions exécutives. Il nous est donc impossible de déterminer précisément si l'hypoactivation de cette région sous-tend un déficit attentionnel seulement, un déficit pour manipuler et organiser les informations, un déficit pour produire des stratégies efficaces ou d'une combinaison de ces trois déficits.

Ce résultat peut être mis en parallèle avec la théorie de la courbe en U inversée (Callicott, Mattay et al. 2003). Le niveau de difficulté de la tâche serait situé à gauche sur l'axe des x correspondant à une activité préfrontal au niveau de la fin de la courbe. L'effort mental nécessaire aux patients pour effectuer la tâche dépasse leur capacité maximale de mémoire de travail ce qui implique une chute au niveau comportemental. Celle-ci se traduit par des niveaux

d'activation plus faibles. Ils ne sont pas capables de produire un niveau d'activité cérébrale nécessaire pour atteindre une performance égale aux sujets témoins.

Dans le modèle de Baddeley, l'administrateur central est associé aux activations de la région préfrontale et notamment du cortex préfrontal dorsolatéral, le buffer épisodique est associé à la région temporale médiane. Dans le modèle de Cowan, l'exécuteur central est aussi associé au cortex préfrontal dorsolatéral. Au niveau neuroanatomique, les processus sous-tendus par le cortex pariétal inférieur distinguent les deux modèles, tandis que dans le modèle de Baddeley cette région est associée au stockage phonologique, elle est associée au focus de l'attention dans le modèle de Cowan (Chein, Ravizza & Fiez 2003). L'hypoactivation du cortex préfrontal dorsolatéral dans le binding contrôlé soutient l'hypothèse qui stipule que le déficit de binding contrôlé serait causé par une altération de l'administrateur central ou de l'exécuteur central (Cohen et al., 1997; D'Esposito et al., 1995; Glahn et al., 2002; Rottschy et al., 2012). Dans la discussion sur les résultats comportementaux nous avons émis l'hypothèse que l'altération du focus de l'attention entrainerait un déficit de binding contrôlé. Cependant, les activations cérébrales observées pour le binding automatique et contrôlé contredisent cette hypothèse. Si le focus de l'attention soutenait le binding contrôlé et que ce processus était altéré dans la schizophrénie, nous nous serions attendus à des niveaux d'activation différents chez les patients schizophrènes par rapport aux sujets témoins dans cette condition. Au contraire, nous retrouvons des niveaux d'activation plus faible du cortex pariétal inférieur chez les patients pour la condition de binding automatique seulement. En nous basant sur ces observations nous pouvons émettre l'hypothèse que le processus du focus de l'attention dans la schizophrénie serait préservé suite à une compensation neuronale et que le déficit de binding contrôlé serait associé à une altération de

l'exécuteur central seulement, sous-tendue par des niveaux d'activation plus faibles du cortex préfrontal dorsolatéral. Un déficit exécutif à l'encodage pourrait donc expliquer nos résultats.

Nous n'observons pas de niveau d'activation différent de la région pariétale postérieure entre les patients schizophrènes et les sujets témoins dans cette condition. Ce résultat est surprenant, car dans le binding automatique les patients ont des niveaux d'activation plus faibles du précuneus et le contraste « binding contrôlé > binding automatique » montre des activations de ces régions chez les sujets témoins. Les travaux de Callicott et collaborateurs suggèrent que l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral n'est pas linéaire, mais dépend de la difficulté de la tâche (Callicott et al., 2000; Callicott et al., 1999; Callicott et al., 2003). Potkin et al. (2009) parviennent à la même conclusion avec une tâche cognitive de type Sternberg. Ces études se focalisent sur le cortex préfrontal, mais il est possible que l'altération des niveaux d'activation du cortex pariétal qui sous-tend les tâches de mémoire de travail dans la schizophrénie ne soit pas linéaire. En effet, certaines études rapportent une hypoactivation de la région pariétale (Carter et al., 1998; Kim et al., 2003; Kindermann, Brown, Zorrilla, Olsen, & Jeste, 2004; Meda, Stevens, Folley, Calhoun, & Pearlson, 2009) alors que d'autres rapportent une hyperactivation (Luck et al., 2010a; Pujol et al., 2013; Quide, Morris, Shepherd, Rowland, & Green, 2013) ou aucune différence par rapport aux sujets témoins (Cannon et al., 2005; Stevens et al., 1998). Barch & Csernansky (2007) soulignent que des niveaux d'activations cérébrales altérés du cortex pariétal sont en lien avec le déficit de l'aspect exécutif de la mémoire de travail dans la schizophrénie. Fryer et al. (2015) montrent qu'il existe une altération de l'activité intrinsèque de cette région. Une altération non linéaire sous-tendant le déficit de mémoire de travail et une activité de base altérée expliqueraient pourquoi nous ne retrouvons pas de différence dans les niveaux d'activation de cette région pour le binding contrôlé. Une méta-analyse serait une méthode

efficace pour le vérifier. Cette théorie est aussi cohérente avec le fait que nous ne retrouvons pas de corrélation entre les niveaux d'activation cérébrale et la performance dans les différentes régions cérébrales impliquées dans la tâche.

c) Les stratégies d'encodage en mémoire de travail

Le déficit de binding contrôlé pourrait être la conséquence d'une difficulté pour les patients schizophrènes à établir des stratégies dans le but d'organiser et d'encoder les informations de façon optimale. Dans la condition de binding automatique, nous n'observons pas de déficit au niveau comportemental, mais des différences au niveau cérébral. Pour des processus cognitifs simples et automatiques, les patients seraient capables de mettre en place des stratégies pour compenser le déficit ou il y aurait eu une réorganisation au niveau neuronal. En revanche, pour des fonctions cognitives complexes qui requièrent des processus de haut niveau, les patients auraient des difficultés à surpasser la demande ce qui se traduirait au niveau comportemental par des performances plus faibles.

L'établissement d'une stratégie efficace pour encoder les mots et les positions spatiales permettrait de les mémoriser plus facilement. Cocchi et al. (2009) rapportent que les patients schizophrènes utilisent des stratégies d'encodage différentes pour réussir une tâche de mémoire de travail visuospatiale. Kim et al. (2008) montrent que le déficit d'organisation des informations est associé au déficit de rappel immédiat de la figure de Rey. Les patients schizophrènes auraient des difficultés à établir eux-mêmes les stratégies nécessaires pour réussir la tâche. À ma connaissance, très peu d'articles ont été publiés sur les stratégies d'encodage en mémoire de travail dans la schizophrénie.

5. Limites de l'étude

La principale limite de cette étude est le nombre d'essais inclus dans la condition de binding contrôlé, notamment chez les patients schizophrènes. Pour ce groupe, nous ne retrouvons pas d'activation cérébrale dans les contrastes « binding contrôlé > condition séparée » et « binding contrôlé > binding automatique ». Cette absence de résultats peut être causée par un manque de puissance associé à un nombre d'essais inclus insuffisant pour pouvoir dépasser le seuil statistique de $p = 0,001$ fixé pour nos analyses. Nous avons inclus dans nos analyses de neuroimagerie seulement les essais réussis. Les patients présentent 74 % (écart-type 20 %) d'essai réussi pour la condition de binding contrôlé alors qu'ils ont obtenu 84 % (écart-type 15 %) dans la condition automatique et 82 % (écart-type 12 %) dans la condition séparée. Inclure tous les essais permettrait d'augmenter la puissance et d'observer possiblement des activations cérébrales chez les patients.

La prise de médicaments antipsychotiques est une seconde limite possible de cette étude. En effet, tous les patients recrutés reçoivent un traitement par antipsychotiques dont deux avec des antipsychotiques typiques et 17 avec des antipsychotiques atypiques. La prise d'antipsychotiques module les performances cognitives dans la schizophrénie et a aussi un impact sur les activations cérébrales (Weickert & Goldberg, 2005). Par exemple, Ikuta et al. (2014) ont observé que la prise d'antipsychotiques atypiques avait un impact sur le contrôle attentionnel et sur le fonctionnement des régions sous-corticales qui le sous-tend. Nous n'observons pas de corrélation significative entre la dose de médicament antipsychotique prise par les patients et la performance pour les deux conditions de binding ainsi qu'avec les changements de l'activité cérébrale sous-tendant ce processus. Parmi les études de binding en

schizophrénie qui ont contrôlé pour l'impact de la prise de médicaments antipsychotiques, aucune ne retrouve de corrélation entre ce facteur et les performances à la tâche de binding (Altamura et al., 2013; Burglen et al., 2004; Chhabra et al., 2013; Giersch et al., 2011; Grot et al., 2014; Luck, Buchy, et al., 2009; Luck et al., 2010a; Luck et al., 2008; Salame et al., 2006). Leiderman & Strejilevich (2004) n'observent pas de différence de performance entre les patients de l'halopéridol et ceux prenant de la clozapine. Luck et al. (2010a) ne trouvent aucune corrélation entre la prise de médicament antipsychotique et les changements de la courbe BOLD sous-tendant le binding automatique en mémoire de travail.

Finalement, la taille de nos échantillons pourrait aussi être une potentielle limite de l'étude. En effet, les analyses statistiques comportementales incluent 18 sujets témoins et 19 patients schizophrènes et nos résultats indiquent une tendance dans l'interaction groupes X conditions ($p = 0,08$). Augmenter le nombre de participants inclus dans nos échantillons permettrait d'augmenter la puissance. Le calcul de la taille d'échantillon à priori donne le nombre de participants nécessaires pour atteindre un seuil de significativité donné en fonction des moyennes et des écarts-types observés. Lorsque l'on place le seuil à 0,05 et la puissance à 0,9, un échantillon de 32 participants au total serait suffisant pour atteindre ce seuil (calcul effectué avec le logiciel G-power, (Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner, 2007)). Cependant, les tests post-hoc exploratoires, nous permettent de conclure qu'il existerait un déficit spécifique de binding contrôlé. Au niveau des analyses de neuroimagerie, l'augmentation du nombre de participants augmenterait la puissance des analyses et permettrait d'affiner nos conclusions à des seuils de significativité plus stricts afin d'éviter les erreurs de type I (observer des activations cérébrales qui ne sous-tendent pas notre variable d'intérêt).

6. Recherche future : la connectivité cérébrale et fonctionnelle sous-tendant le binding en mémoire de travail dans la schizophrénie

Les trois régions d'intérêt qui sous-tendent le binding, c'est-à-dire la région hippocampique, le cortex préfrontal et le cortex pariétal, sont connectées entre elles au niveau anatomique et fonctionnel. Lorsqu'un processus cognitif est effectué, l'activation simultanée ou en cascade de plusieurs régions cérébrales va permettre une réussite optimale de cette tâche (Miller, 2013). Une altération de ces activations neuronales aura pour conséquence un déficit dans le processus testé.

À l'heure actuelle, la schizophrénie n'est plus seulement considérée comme étant le résultat de l'altération de régions précises, mais aussi comme l'altération de la communication entre les différentes régions cérébrales (van den Heuvel & Fornito, 2014; Wheeler & Voineskos, 2014). Cette étude nous a permis d'observer que les processus de binding automatiques et contrôlés sont associés à des niveaux d'activations plus faibles des régions préfrontales et pariétales dans la schizophrénie. En mémoire de travail, les réseaux fronto-pariétaux, fronto-hippocampique et pariéto-hippocampique sont altérés dans la schizophrénie (Fitzsimmons, Kubicki, & Shenton, 2013; Kyriakopoulos et al., 2012; Tan et al., 2006). Les déficits observés pourraient être le résultat d'une communication altérée entre ces réseaux.

Nous pourrions à l'avenir approfondir cette étude par l'analyse des connexions entre nos régions d'intérêt grâce à des analyses de diffusion qui permettent de voir l'intégrité des réseaux de fibres de matière blanche. Par exemple, Nestor et al. (2010) montrent une altération de l'intégrité de la matière blanche dans la schizophrénie. Chez les patients, l'intégrité du cingulum est corrélée avec les mesures d'intelligence et de mémoire de travail, ce qui peut être mis en

parallèle avec nos résultats qui suggèrent une hypoactivation de la région préfrontale dans la schizophrénie.

Les analyses d'interaction psychophysiologique permettraient aussi de déterminer la connectivité entre les différentes régions cérébrales qui sous-tendent le processus de binding et le déficit dans la schizophrénie. L'hypoactivation de la région frontale et de la région pariétale serait la conséquence d'une altération de la connexion fronto-pariétale. Il existerait aussi une mauvaise communication hippocampo-frontale qui aboutirait à des niveaux d'activité plus faibles du cortex frontal et ainsi à un déficit de binding contrôlé. Les analyses de connectivités nous permettraient de vérifier si, dans la schizophrénie, le binding automatique est sous-tendu par la mise en place de réseaux neuronaux compensatoires pour réussir la tâche.

Grâce à ces analyses, nous pourrions comprendre précisément les différents mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent les processus automatiques et contrôlés en schizophrénie.

Conclusion

La schizophrénie est une des préoccupations majeures en santé mentale actuellement. C'est une des 10 principales causes d'invalidité dans le monde, les patients schizophrènes ont des difficultés à fonctionner correctement dans la société. Outre leurs symptômes positifs et négatifs, les patients souffrent de troubles cognitifs qui ont un impact sur leur fonctionnement social et professionnel. Le binding est un processus particulièrement présent et indispensable dans la vie quotidienne. L'objectif de cette étude a été de déterminer s'il existait un déficit de binding contrôlé dans la schizophrénie et quels étaient les mécanismes pathophysiologiques qui soutendent ce processus. Nos résultats confirment que le binding automatique en mémoire de travail serait relativement épargné, et que le binding contrôlé serait déficitaire. Ce déficit serait soutendu par des niveaux d'activation plus faibles du cortex préfrontal dorsolatéral droit. Nos analyses exploratoires sur le QI montrent que chez les sujets sains le binding contrôlé serait associé au QI alors qu'il ne le serait pas dans la schizophrénie. Le déficit de ce processus cognitif serait présent au-delà du déficit de QI. Nos résultats supportent l'hypothèse qu'il n'y aurait pas de déficit généralisé des fonctions cognitives dans la schizophrénie et que certains aspects de la cognition seraient préservés. Les processus contrôlés seraient altérés alors que les processus automatiques seraient préservés. Des niveaux d'activations altérées du cortex préfrontal dorsolatéral sous-tendraient les déficits de traitement contrôlé des informations. Cette étude permettra de guider l'élaboration de nouvelles thérapies basées sur la stimulation des processus contrôlés, particulièrement déficitaires dans la schizophrénie. Les traitements pharmacologiques existant ont un impact important sur les symptômes positifs et négatifs, mais leur efficacité sur les fonctions cognitives n'a pas encore été prouvée. Il est nécessaire de développer de nouveaux

traitements efficaces, pour améliorer les fonctions cognitives des patients schizophrènes et donc leur qualité de vie.

Références

- Achim, A. M., & Lepage, M. (2005). Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, *187*, 500-509. doi : 10.1192/bjp.187.6.500
- Ackerman, P. L., Beier, M. E., & Boyle, M. O. (2005). Working memory and intelligence: the same or different constructs? *Psychol Bull*, *131*(1), 30-60. doi : 10.1037/0033-2909.131.1.30
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H., & Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, *156*(9), 1358-1366.
- Allen, R. J., Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (2006). Is the binding of visual features in working memory resource-demanding? *J Exp Psychol Gen*, *135*(2), 298-313. doi : 10.1037/0096-3445.135.2.298
- Allen, R. J., Vargha-Khadem, F., & Baddeley, A. D. (2014). Item-location binding in working memory: is it hippocampus-dependent? *Neuropsychologia*, *59*, 74-84. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2014.04.013
- Altamura, M., Padalino, F. A., Mammarella, N., Fairfield, B., Balzotti, A., Di Domenico, A., . . . Bellomo, A. (2013). Are all forms of feature binding disturbed in schizophrenia? Evidence from a central vs. peripheral distinction in working memory. *Psychiatry Res*, *209*(1), 9-14. doi : 10.1016/j.psychres.2012.11.015
- Andersen, R., Fagerlund, B., Rasmussen, H., Ebdrup, B. H., Aggernaes, B., Gade, A., . . . Glenthøj, B. (2013). The influence of impaired processing speed on cognition in first-episode antipsychotic-naïve schizophrenic patients. *Eur Psychiatry*, *28*(6), 332-339. doi : 10.1016/j.eurpsy.2012.06.003
- Andreasen, N. C. (2000). Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res Brain Res Rev*, *31*(2-3), 106-112.
- Anticevic, A., Repovs, G., & Barch, D. M. (2013). Working memory encoding and maintenance deficits in schizophrenia: neural evidence for activation and deactivation abnormalities. *Schizophr Bull*, *39*(1), 168-178. doi : 10.1093/schbul/sbr107
- Anticevic, A., Repovs, G., Shulman, G. L., & Barch, D. M. (2010). When less is more: TPJ and default network deactivation during encoding predicts working memory performance. *Neuroimage*, *49*(3), 2638-2648. doi : 10.1016/j.neuroimage.2009.11.008
- APA (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV-TR*. (4 TR^e éd.). Washington, DC : American Psychiatric Association.
- APA (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V*. (5^e éd.). Washington, DC : American Psychiatric Association.

- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes (*The psychology of learning and motivation* 2 (p. 89-195).
- Awh, E., Jonides, J., & Reuter-Lorenz, P. A. (1998). Rehearsal in spatial working memory. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 24(3), 780-790.
- Aylward, E., Walker, E., & Bettes, B. (1984). Intelligence in schizophrenia: meta-analysis of the research. *Schizophr Bull*, 10(3), 430-459.
- Badcock, J. C., Badcock, D. R., Read, C., & Jablensky, A. (2008). Examining encoding imprecision in spatial working memory in schizophrenia. *Schizophr Res*, 100(1-3), 144-152. doi : 10.1016/j.schres.2007.08.005
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556-559.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*, 4(11), 417-423.
- Baddeley, A. (2012). Working memory: theories, models, and controversies. *Annu Rev Psychol*, 63, 1-29. doi : 10.1146/annurev-psych-120710-100422
- Baddeley, A., Allen, R., & Vargha-Khadem, F. (2010). Is the hippocampus necessary for visual and verbal binding in working memory? *Neuropsychologia*, 48(4), 1089-1095. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.009
- Baddeley, A. D. (1966). Short-term memory for word sequences as a function of acoustic, semantic and formal similarity. *Q J Exp Psychol*, 18(4), 362-365. doi : 10.1080/14640746608400055
- Baddeley, A. D., Allen, R. J., & Hitch, G. J. (2011). Binding in visual working memory: the role of the episodic buffer. *Neuropsychologia*, 49(6), 1393-1400. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.042
- Baddeley, A. D., Logie, R. H., & Ellis, N. C. (1988). Characteristics of developmental dyslexia. *Cognition*, 29(3), 197-228.
- Bagney, A., Rodriguez-Jimenez, R., Martinez-Gras, I., Sanchez-Morla, E. M., Santos, J. L., Jimenez-Arriero, M. A., . . . Palomo, T. (2013). Negative symptoms and executive function in schizophrenia: does their relationship change with illness duration? *Psychopathology*, 46(4), 241-248. doi : 10.1159/000342345
- Barch, D. M. (2005). The cognitive neuroscience of schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*, 1, 321-353. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143959
- Barch, D. M., & Csernansky, J. G. (2007). Abnormal parietal cortex activation during working memory in schizophrenia: verbal phonological coding disturbances versus domain-general executive dysfunction. *Am J Psychiatry*, 164(7), 1090-1098. doi : 10.1176/appi.ajp.164.7.1090

- Barch, D. M., Csernansky, J. G., Conturo, T., & Snyder, A. Z. (2002). Working and long-term memory deficits in schizophrenia: is there a common prefrontal mechanism? *J Abnorm Psychol*, *111*(3), 478-494.
- Bergmann, H. C., Rijpkema, M., Fernandez, G., & Kessels, R. P. (2012). Distinct neural correlates of associative working memory and long-term memory encoding in the medial temporal lobe. *Neuroimage*, *63*(2), 989-997. doi : 10.1016/j.neuroimage.2012.03.047
- Blanchard, J. J., & Neale, J. M. (1994). The neuropsychological signature of schizophrenia: generalized or differential deficit? *Am J Psychiatry*, *151*(1), 40-48.
- Bonner-Jackson, A., & Barch, D. M. (2011). Strategic manipulations for associative memory and the role of verbal processing abilities in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc*, *17*(5), 796-806. doi : 10.1017/S1355617711000749
- Bonner-Jackson, A., Haut, K., Csernansky, J. G., & Barch, D. M. (2005). The influence of encoding strategy on episodic memory and cortical activity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *58*(1), 47-55. doi : 10.1016/j.biopsych.2005.05.011
- Bora, E., Lin, A., Wood, S. J., Yung, A. R., McGorry, P. D., & Pantelis, C. (2014). Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, *130*(1), 1-15. doi : 10.1111/acps.12261
- Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2008). Communication abnormalities predict functional outcomes in chronic schizophrenia: differential associations with social and adaptive functions. *Schizophr Res*, *103*(1-3), 240-247. doi : 10.1016/j.schres.2008.05.006
- Braff, D. L., Freedman, R., Schork, N. J., & Gottesman, II. (2007). Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull*, *33*(1), 21-32. doi : 10.1093/schbul/sbl049
- Braun, M., Weinrich, C., Finke, C., Ostendorf, F., Lehmann, T. N., & Ploner, C. J. (2011). Lesions affecting the right hippocampal formation differentially impair short-term memory of spatial and nonspatial associations. *Hippocampus*, *21*(3), 309-318. doi : 10.1002/hipo.20752
- Brebion, G., Amador, X., Smith, M. J., & Gorman, J. M. (1997). Mechanisms underlying memory impairment in schizophrenia. *Psychol Med*, *27*(2), 383-393.
- Brebion, G., Bressan, R. A., Pilowsky, L. S., & David, A. S. (2011). Processing speed and working memory span: their differential role in superficial and deep memory processes in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc*, *17*(3), 485-493. doi : 10.1017/S1355617711000208
- Brebion, G., David, A. S., Jones, H. M., & Pilowsky, L. S. (2009). Working memory span and motor and cognitive speed in schizophrenia. *Cogn Behav Neurol*, *22*(2), 101-108. doi : 10.1097/WNN.0b013e3181a722a0

- Brebion, G., Stephan-Otto, C., Huerta-Ramos, E., Usall, J., Perez Del Olmo, M., Contel, M., . . . Ochoa, S. (2014). Decreased processing speed might account for working memory span deficit in schizophrenia, and might mediate the associations between working memory span and clinical symptoms. *Eur Psychiatry*, *29*(8), 473-478. doi : 10.1016/j.eurpsy.2014.02.009
- Brooks, L. R. (1968). Spatial and verbal components of the act of recall. *Canadian Journal of Psychology/Revue canadienne de psychologie*, 349-368.
- Brown, G. G., Lohr, J., Notestine, R., Turner, T., Gamst, A., & Eyler, L. T. (2007). Performance of schizophrenia and bipolar patients on verbal and figural working memory tasks. *J Abnorm Psychol*, *116*(4), 741-753. doi : 10.1037/0021-843X.116.4.741
- Burglen, F., Marczewski, P., Mitchell, K. J., van der Linden, M., Johnson, M. K., Danion, J. M., & Salame, P. (2004). Impaired performance in a working memory binding task in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, *125*(3), 247-255. doi : 10.1016/j.psychres.2003.12.014
- Callicott, J. H., Bertolino, A., Mattay, V. S., Langheim, F. J., Duyn, J., Coppola, R., . . . Weinberger, D. R. (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex*, *10*(11), 1078-1092.
- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Bertolino, A., Finn, K., Coppola, R., Frank, J. A., . . . Weinberger, D. R. (1999). Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb Cortex*, *9*(1), 20-26.
- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Verchinski, B. A., Marenco, S., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2003). Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry*, *160*(12), 2209-2215.
- Camos, V., Mora, G., & Oberauer, K. (2011). Adaptive choice between articulatory rehearsal and attentional refreshing in verbal working memory. *Mem Cognit*, *39*(2), 231-244. doi : 10.3758/s13421-010-0011-x
- Campo, P., Poch, C., Parmentier, F. B., Moratti, S., Elsley, J. V., Castellanos, N. P., . . . Maestu, F. (2010). Oscillatory activity in prefrontal and posterior regions during implicit letter-location binding. *Neuroimage*, *49*(3), 2807-2815. doi : 10.1016/j.neuroimage.2009.10.024
- Cannon, T. D., Glahn, D. C., Kim, J., Van Erp, T. G., Karlsgodt, K., Cohen, M. S., . . . Shirinyan, D. (2005). Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *62*(10), 1071-1080. doi : 10.1001/archpsyc.62.10.1071
- Carter, C. S., Perlstein, W., Ganguli, R., Brar, J., Mintun, M., & Cohen, J. D. (1998). Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *155*(9), 1285-1287.

- Chan, R. C., Chen, E. Y., Cheung, E. F., Chen, R. Y., & Cheung, H. K. (2006). The components of executive functioning in a cohort of patients with chronic schizophrenia: a multiple single-case study design. *Schizophr Res*, 81(2-3), 173-189. doi: 10.1016/j.schres.2005.08.011
- Chhabra, S., Badcock, J. C., & Maybery, M. T. (2013). Memory binding in clinical and non-clinical psychotic experiences: how does the continuum model fare? *Cogn Neuropsychiatry*, 18(4), 304-325. doi : 10.1080/13546805.2012.709183
- Cirillo, M. A., & Seidman, L. J. (2003). Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychol Rev*, 13(2), 43-77.
- Cocchi, L., Bosisio, F., Berchtold, A., Orita, A., Debbane, M., Wood, S. J., & Schenk, F. (2009). Visuospatial encoding deficits and compensatory strategies in schizophrenia revealed by eye movement analysis during a working memory task. *Acta Neuropsychiatr*, 21(2), 75-83. doi : 10.1111/j.1601-5215.2009.00369.x
- Cohen, J. D., Barch, D. M., Carter, C., & Servan-Schreiber, D. (1999). Context-processing deficits in schizophrenia: converging evidence from three theoretically motivated cognitive tasks. *J Abnorm Psychol*, 108(1), 120-133.
- Cohen, J. D., Braver, T. S., & O'Reilly, R. C. (1996). A computational approach to prefrontal cortex, cognitive control and schizophrenia: recent developments and current challenges. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351(1346), 1515-1527. doi : 10.1098/rstb.1996.0138
- Cohen, J. D., Perlstein, W. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Noll, D. C., Jonides, J., & Smith, E. E. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, 386(6625), 604-608. doi : 10.1038/386604a0
- Coleman, M. J., Cook, S., Matthyse, S., Barnard, J., Lo, Y., Levy, D. L., . . . Holzman, P. S. (2002). Spatial and object working memory impairments in schizophrenia patients: a Bayesian item-response theory analysis. *J Abnorm Psychol*, 111(3), 425-435.
- Collier, A. K., Wolf, D. H., Valdez, J. N., Turetsky, B. I., Elliott, M. A., Gur, R. E., & Gur, R. C. (2014). Comparison of auditory and visual oddball fMRI in schizophrenia. *Schizophr Res*, 158(1-3), 183-188. doi : 10.1016/j.schres.2014.06.019
- Conklin, H. M., Curtis, C. E., Calkins, M. E., & Iacono, W. G. (2005). Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: cognitive functioning shedding light on etiology. *Neuropsychologia*, 43(6), 930-942. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2004.09.013
- Conklin, H. M., Curtis, C. E., Katsanis, J., & Iacono, W. G. (2000). Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence from the digit span task. *Am J Psychiatry*, 157(2), 275-277.

- Corbetta, M., Kincade, J. M., Ollinger, J. M., McAvoy, M. P., & Shulman, G. L. (2000). Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nat Neurosci*, 3(3), 292-297. doi : 10.1038/73009
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 3(3), 201-215. doi : 10.1038/nrn755
- Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., & Haxby, J. V. (1997). Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature*, 386(6625), 608-611. doi : 10.1038/386608a0
- Cowan, N. (1988). Evolving conceptions of memory storage, selective attention, and their mutual constraints within the human information-processing system. *Psychol Bull*, 104(2), 163-191.
- Cowan, N. (2001). The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behav Brain Sci*, 24(1), 87-114; discussion 114-185.
- Cowan, N. (2005). *Working memory capacity*. New York, NY : Psychology Press.
- Cowan, N., Fristoe, N. M., Elliott, E. M., Brunner, R. P., & Saults, J. S. (2006). Scope of attention, control of attention, and intelligence in children and adults. *Mem Cognit*, 34(8), 1754-1768.
- D'Esposito, M., Detre, J. A., Alsop, D. C., Shin, R. K., Atlas, S., & Grossman, M. (1995). The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, 378(6554), 279-281. doi : 10.1038/378279a0
- Danion, J. M., Huron, C., Vidailhet, P., & Berna, F. (2007). Functional mechanisms of episodic memory impairment in schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 52(11), 693-701.
- De Herdt, A., Wampers, M., Vancampfort, D., De Hert, M., Vanhees, L., Demunter, H., . . . Probst, M. (2013). Neurocognition in clinical high risk young adults who did or did not convert to a first schizophrenic psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 149(1-3), 48-55. doi : 10.1016/j.schres.2013.06.017
- Deadwyler, S. A., & Hampson, R. E. (2004). Differential but complementary mnemonic functions of the hippocampus and subiculum. *Neuron*, 42(3), 465-476.
- Deary, I. J., Penke, L., & Johnson, W. (2010). The neuroscience of human intelligence differences. *Nat Rev Neurosci*, 11(3), 201-211. doi: 10.1038/nrn2793
- Della Sala, S., Gray, C., Baddeley, A., Allamano, N., & Wilson, L. (1999). Pattern span: a tool for unwelding visuo-spatial memory. *Neuropsychologia*, 37(10), 1189-1199.
- Dias, E. C., Butler, P. D., Hoptman, M. J., & Javitt, D. C. (2011). Early sensory contributions to contextual encoding deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 68(7), 654-664. doi : 10.1001/archgenpsychiatry.2011.17

- Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *64*(5), 532-542. doi : 10.1001/archpsyc.64.5.532
- Dirnberger, G., Fuller, R., Frith, C., & Jahanshahi, M. (2014). Neural correlates of executive dysfunction in schizophrenia: failure to modulate brain activity with task demands. *Neuroreport*, *25*(16), 1308-1315. doi : 10.1097/WNR.0000000000000264
- Driesen, N. R., Leung, H. C., Calhoun, V. D., Constable, R. T., Gueorguieva, R., Hoffman, R., . . . Krystal, J. H. (2008). Impairment of working memory maintenance and response in schizophrenia: functional magnetic resonance imaging evidence. *Biol Psychiatry*, *64*(12), 1026-1034. doi : 10.1016/j.biopsych.2008.07.029
- Dupont, S., Samson, Y., Le Bihan, D., & Baulac, M. (2002). Anatomy of verbal memory: a functional MRI study. *Surg Radiol Anat*, *24*(1), 57-63.
- Elvevag, B., Weinberger, D. R., & Goldberg, T. E. (2002). The phonological similarity effect in short-term memory serial recall in schizophrenia. *Psychiatry Res*, *112*(1), 77-81.
- Erickson, M., Hahn, B., Leonard, C., Robinson, B., Luck, S., & Gold, J. (2014). Enhanced vulnerability to distraction does not account for working memory capacity reduction in people with schizophrenia. *Schizophr Res Cogn*, *1*(3), 149-154. doi: 10.1016/j.scog.2014.09.001
- Fatouros-Bergman, H., Cervenka, S., Flyckt, L., Edman, G., & Farde, L. (2014). Meta-analysis of cognitive performance in drug-naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, *158*(1-3), 156-162. doi: 10.1016/j.schres.2014.06.034
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*, *39*(2), 175-191.
- Ferrand, L., New, B., Brysbaert, M., Keuleers, E., Bonin, P., Meot, A., . . . Pallier, C. (2010). The French Lexicon Project: lexical decision data for 38,840 French words and 38,840 pseudowords. *Behav Res Methods*, *42*(2), 488-496. doi: 10.3758/BRM.42.2.488
- Finke, C., Braun, M., Ostendorf, F., Lehmann, T. N., Hoffmann, K. T., Kopp, U., & Ploner, C. J. (2008). The human hippocampal formation mediates short-term memory of colour-location associations. *Neuropsychologia*, *46*(2), 614-623. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.004
- Fioravanti, M., Bianchi, V., & Cinti, M. E. (2012). Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*, *12*, 64. doi: 10.1186/1471-244X-12-64
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (2002). *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Non-patient Edition*. New York: Biometrics Research: New York State Psychiatric Institute: (SCID-I/NP).

- Fitzsimmons, J., Kubicki, M., & Shenton, M. E. (2013). Review of functional and anatomical brain connectivity findings in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 26(2), 172-187. doi: 10.1097/YCO.0b013e32835d9e6a
- Fleming, K., Goldberg, T. E., Gold, J. M., & Weinberger, D. R. (1995). Verbal working memory dysfunction in schizophrenia: use of a Brown-Peterson paradigm. *Psychiatry Res*, 56(2), 155-161.
- Forbes, N. F., Carrick, L. A., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2009). Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*, 39(6), 889-905. doi: 10.1017/S0033291708004558
- Franke, P., Gäsicke, M., Schmitz, S., Falkai, P., & Maier, W. (1999). Differential memory span-abnormal lateralization pattern in schizophrenic patients and their siblings? *Int J Psychophysiol.*, 34(3), 303-311.
- Fraser, D., Park, S., Clark, G., Yohanna, D., & Houk, J. C. (2004). Spatial serial order processing in schizophrenia. *Schizophr Res*, 70(2-3), 203-213. doi: 10.1016/j.schres.2003.09.019
- Friedman, N. P., Miyake, A., Corley, R. P., Young, S. E., Defries, J. C., & Hewitt, J. K. (2006). Not all executive functions are related to intelligence. *Psychological Science*, 17(2), 172-179.
- Friston, K. J., Ashburner, J. T., Kiebel, S., Nichols, T., & Penny, W. D. (2011). *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press.
- Frydecka, D., Eissa, A. M., Hewedi, D. H., Ali, M., Drapala, J., Misiak, B., . . . Moustafa, A. A. (2014). Impairments of working memory in schizophrenia and bipolar disorder: the effect of history of psychotic symptoms and different aspects of cognitive task demands. *Front Behav Neurosci*, 8, 416. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00416
- Fryer, S. L., Roach, B. J., Ford, J. M., Turner, J. A., van Erp, T. G., Voyvodic, J., . . . Mathalon, D. H. (2015). Relating Intrinsic Low-Frequency BOLD Cortical Oscillations to Cognition in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. doi: 10.1038/npp.2015.119
- Gazzaley, A., & Nobre, A. C. (2012). Top-down modulation: bridging selective attention and working memory. *Trends Cogn Sci*, 16(2), 129-135. doi: 10.1016/j.tics.2011.11.014
- Gazzaniga, M., Ivry, R., & Mangun, G. (1998). Latéralisation et spécialisation cérébrales. Dans D. B. U. (Ed.) (dir.), *Neurosciences cognitives. La biologie de l'esprit*. Paris.
- Giersch, A., van Assche, M., Huron, C., & Luck, D. (2011). Visuo-perceptual organization and working memory in patients with schizophrenia. *Neuropsychologia*, 49(3), 435-443. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.016
- Glahn, D. C., Barrett, J., Bearden, C. E., Mintz, J., Green, M. F., Serap Monkul, E., . . . Velligan, D. I. (2006). Dissociable mechanisms for memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychol Med*, 36(8), 1085-1095. doi: 10.1017/S0033291706007902

- Glahn, D. C., Kim, J., Cohen, M. S., Poutanen, V. P., Therman, S., Bava, S., . . . Cannon, T. D. (2002). Maintenance and manipulation in spatial working memory: dissociations in the prefrontal cortex. *Neuroimage*, *17*(1), 201-213.
- Glahn, D. C., Ragland, J. D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A. R., Bearden, C. E., & Velligan, D. I. (2005). Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*, *25*(1), 60-69. doi: 10.1002/hbm.20138
- Gold, J. M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (1997). Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *54*(2), 159-165.
- Gold, J. M., & Dickinson, D. (2013). "Generalized cognitive deficit" in schizophrenia: overused or underappreciated? *Schizophr Bull*, *39*(2), 263-265. doi: 10.1093/schbul/sbs143
- Gold, J. M., Fuller, R. L., Robinson, B. M., Braun, E. L., & Luck, S. J. (2007). Impaired top-down control of visual search in schizophrenia. *Schizophr Res*, *94*(1-3), 148-155. doi: 10.1016/j.schres.2007.04.023
- Gold, J. M., Fuller, R. L., Robinson, B. M., McMahon, R. P., Braun, E. L., & Luck, S. J. (2006). Intact attentional control of working memory encoding in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, *115*(4), 658-673. doi: 10.1037/0021-843X.115.4.658
- Gold, J. M., Hahn, B., Strauss, G. P., & Waltz, J. A. (2009). Turning it upside down: areas of preserved cognitive function in schizophrenia. *Neuropsychol Rev*, *19*(3), 294-311. doi: 10.1007/s11065-009-9098-x
- Gold, J. M., Poet, M. S., Wilk, C. M., & Buchanan, R. W. (2004). The family pictures test as a measure of impaired feature binding in schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol*, *26*(4), 511-520. doi: 10.1080/13803390490496669
- Gold, J. M., Randolph, C., Carpenter, C. J., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (1992). Forms of memory failure in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, *101*(3), 487-494.
- Gold, J. M., Rehkemper, G., Binks, S. W., 3rd, Carpenter, C. J., Fleming, K., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (2000). Learning and forgetting in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, *109*(3), 534-538.
- Gold, J. M., Wilk, C. M., McMahon, R. P., Buchanan, R. W., & Luck, S. J. (2003). Working memory for visual features and conjunctions in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, *112*(1), 61-71.
- Goldberg, T. E., Patterson, K. J., Taqu, Y., & Wilder, K. (1998). Capacity limitations in short-term memory in schizophrenia: tests of competing hypotheses. *Psychol Med*, *28*(3), 665-673.

- Goldman-Rakic, P. S. (1994). Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 6(4), 348-357.
- Gooding, D. C., & Tallent, K. A. (2004). Nonverbal working memory deficits in schizophrenia patients: evidence of a supramodal executive processing deficit. *Schizophr Res*, 68(2-3), 189-201. doi: 10.1016/j.schres.2003.07.007
- Gras-Vincendon, A., Danion, J. M., Grange, D., Bilik, M., Willard-Schroeder, D., Sichel, J. P., & Singer, L. (1994). Explicit memory, repetition priming and cognitive skill learning in schizophrenia. *Schizophr Res*, 13(2), 117-126.
- Gray, B. E., Hahn, B., Robinson, B., Harvey, A., Leonard, C. J., Luck, S. J., & Gold, J. M. (2014). Relationships between divided attention and working memory impairment in people with schizophrenia. *Schizophr Bull*, 40(6), 1462-1471. doi: 10.1093/schbul/sbu015
- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*, 153(3), 321-330. doi: 10.1176/ajp.153.3.321
- Green, M. F., Horan, W. P., & Sugar, C. A. (2013). Has the generalized deficit become the generalized criticism? *Schizophr Bull*, 39(2), 257-262. doi: 10.1093/schbul/sbs146
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*, 26(1), 119-136.
- Grot, S., Potvin, S., & Luck, D. (2014). Is there a binding deficit in working memory in patients with schizophrenia? A meta-analysis. *Schizophr Res*, 158(1-3), 142-145. doi: 10.1016/j.schres.2014.06.012
- Haenschel, C., Bittner, R. A., Haertling, F., Rotarska-Jagiela, A., Maurer, K., Singer, W., & Linden, D. E. (2007). Contribution of impaired early-stage visual processing to working memory dysfunction in adolescents with schizophrenia: a study with event-related potentials and functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*, 64(11), 1229-1240. doi: 10.1001/archpsyc.64.11.1229
- Hahn, B., Robinson, B. M., Kaiser, S. T., Harvey, A. N., Beck, V. M., Leonard, C. J., . . . Gold, J. M. (2010). Failure of schizophrenia patients to overcome salient distractors during working memory encoding. *Biol Psychiatry*, 68(7), 603-609. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.04.014
- Hahn, B., Robinson, B. M., Kaiser, S. T., Matveeva, T. M., Harvey, A. N., Luck, S. J., & Gold, J. M. (2012). Kraepelin and Bleuler had it right: people with schizophrenia have deficits sustaining attention over time. *J Abnorm Psychol*, 121(3), 641-648. doi: 10.1037/a0028492
- Hanlon, F. M., Houck, J. M., Klimaj, S. D., Caprihan, A., Mayer, A. R., Weisend, M. P., . . . Tesche, C. D. (2012). Frontotemporal anatomical connectivity and working-relational

- memory performance predict everyday functioning in schizophrenia. *Psychophysiology*, 49(10), 1340-1352. doi: 10.1111/j.1469-8986.2012.01448.x
- Hannula, D. E., & Ranganath, C. (2008). Medial temporal lobe activity predicts successful relational memory binding. *J Neurosci*, 28(1), 116-124. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3086-07.2008
- Hannula, D. E., Tranel, D., & Cohen, N. J. (2006). The long and the short of it: relational memory impairments in amnesia, even at short lags. *J Neurosci*, 26(32), 8352-8359. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5222-05.2006
- Hartley, T., Bird, C. M., Chan, D., Cipolotti, L., Husain, M., Vargha-Khadem, F., & Burgess, N. (2007). The hippocampus is required for short-term topographical memory in humans. *Hippocampus*, 17(1), 34-48. doi: 10.1002/hipo.20240
- Hartman, M., Steketee, M. C., Silva, S., Lanning, K., & McCann, H. (2003). Working memory and schizophrenia: evidence for slowed encoding. *Schizophr Res*, 59(2-3), 99-113.
- Hazlett, E. A., Buchsbaum, M. S., Jeu, L. A., Nenadic, I., Fleischman, M. B., Shihabuddin, L., . . . Harvey, P. D. (2000). Hypofrontality in unmedicated schizophrenia patients studied with PET during performance of a serial verbal learning task. *Schizophr Res*, 43(1), 33-46.
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426-445.
- Herold, C. J., Lasser, M. M., Schmid, L. A., Seidl, U., Kong, L., Fellhauer, I., . . . Schroder, J. (2013). Hippocampal volume reduction and autobiographical memory deficits in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res*, 211(3), 189-194. doi: 10.1016/j.psychres.2012.04.002
- Hollingshead, A. A. (1979). *Four-factor index of social status*. New Haven: Yale University.
- Holthausen, E. A., Wiersma, D., Sitskoorn, M. M., Dingemans, P. M., Schene, A. H., & van den Bosch, R. J. (2003). Long-term memory deficits in schizophrenia: primary or secondary dysfunction? *Neuropsychology*, 17(4), 539-547. doi: 10.1037/0894-4105.17.4.539
- Honey, G. D., Bullmore, E. T., & Sharma, T. (2002). De-coupling of cognitive performance and cerebral functional response during working memory in schizophrenia. *Schizophr Res*, 53(1-2), 45-56.
- Honey, G. D., Pomarol-Clotet, E., Corlett, P. R., Honey, R. A., McKenna, P. J., Bullmore, E. T., & Fletcher, P. C. (2005). Functional dysconnectivity in schizophrenia associated with attentional modulation of motor function. *Brain*, 128(Pt 11), 2597-2611. doi: 10.1093/brain/awh632
- Honey, G. D., Sharma, T., Suckling, J., Giampietro, V., Soni, W., Williams, S. C., & Bullmore, E. T. (2003). The functional neuroanatomy of schizophrenic subsyndromes. *Psychol Med*, 33(6), 1007-1018.

- Hugdahl, K., Rund, B. R., Lund, A., Asbjornsen, A., Egeland, J., Ersland, L., . . . Thomsen, T. (2004). Brain activation measured with fMRI during a mental arithmetic task in schizophrenia and major depression. *Am J Psychiatry*, *161*(2), 286-293.
- Hughes, C., Kumari, V., Soni, W., Das, M., Binneman, B., Drozd, S., . . . Sharma, T. (2003). Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, *59*(2-3), 137-146.
- Huguelet, P., Zanello, A., & Nicastro, R. (2000). A study of visual and auditory verbal working memory in schizophrenic patients compared to healthy subjects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *250*(2), 79-85.
- Iddon, J. L., McKenna, P. J., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (1998). Impaired generation and use of strategy in schizophrenia: evidence from visuospatial and verbal tasks. *Psychol Med*, *28*(5), 1049-1062.
- Ikuta, T., Robinson, D. G., Gallego, J. A., Peters, B. D., Gruner, P., Kane, J., . . . Szeszko, P. R. (2014). Subcortical modulation of attentional control by second-generation antipsychotics in first-episode psychosis. *Psychiatry Res*, *221*(2), 127-134. doi: 10.1016/j.psychres.2013.09.010
- Iverson, G. L., Guirguis, M., & Green, P. (1998). Assessing intellectual functioning in persons with schizophrenia spectrum disorders using a seven subtest short form of the WAIS-R. *Schizophr Res*, *30*(2), 165-168.
- Jablensky, A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci*, *12*(3), 271-287.
- Jahshan, C., Wynn, J. K., Breitmeyer, B. G., & Green, M. F. (2012). Nonconscious and conscious color priming in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, *46*(10), 1312-1317. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.06.009
- Jansma, J. M., Ramsey, N. F., van der Wee, N. J., & Kahn, R. S. (2004). Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study. *Schizophr Res*, *68*(2-3), 159-171. doi: 10.1016/S0920-9964(03)00127-0
- Jarrold, C., & Towse, J. N. (2006). Individual differences in working memory. *Neuroscience*, *139*(1), 39-50.
- Jones, A., Mauldin, K. N., & Squire, L. R. (2010). Intact working memory for relational information after medial temporal lobe damage. *J Neurosci*, *30*(41), 13624-13629. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2895-10.2010
- Jones, A., & Squire, L. R. (2012). Working memory, long-term memory, and medial temporal lobe function. *Learn Mem*, *19*(1), 15-25. doi: 10.1101/lm.024018.111
- Johnson, M. K., McMahon, R. P., Robinson, B. M., Harvey, A. N., Hahn, B., Leonard, C. J., . . . Gold, J. M. (2013). The relationship between working memory capacity and broad

measures of cognitive ability in healthy adults and people with schizophrenia. *Neuropsychology*, 27(2), 220-229. doi: 10.1037/a0032060

- Johnson, S. C., Saykin, A. J., Flashman, L. A., McAllister, T. W., & Sparling, M. B. (2001). Brain activation on fMRI and verbal memory ability: functional neuroanatomic correlates of CVLT performance. *J Int Neuropsychol Soc*, 7(1), 55-62.
- Joyce, E. M., & Roiser, J. P. (2007). Cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 20(3), 268-272. doi: 10.1097/YCO.0b013e3280ba4975
- Kane, M. J., & Engle, R. W. (2000). Working-memory capacity, proactive interference, and divided attention: limits on long-term memory retrieval. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 26(2), 336-358.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13(2), 261-276.
- Keefe, R. S., Poe, M., Walker, T. M., & Harvey, P. D. (2006). The relationship of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) to functional capacity and real-world functional outcome. *J Clin Exp Neuropsychol*, 28(2), 260-269. doi: 10.1080/13803390500360539
- Keefe, R. S., Silva, S. G., Perkins, D. O., & Lieberman, J. A. (1999). The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull*, 25(2), 201-222.
- Kim, D. I., Manoach, D. S., Mathalon, D. H., Turner, J. A., Mannell, M., Brown, G. G., . . . Calhoun, V. D. (2009). Dysregulation of working memory and default-mode networks in schizophrenia using independent component analysis, an fBIRN and MCIC study. *Hum Brain Mapp*, 30(11), 3795-3811. doi: 10.1002/hbm.20807
- Kim, J., Glahn, D. C., Nuechterlein, K. H., & Cannon, T. D. (2004). Maintenance and manipulation of information in schizophrenia: further evidence for impairment in the central executive component of working memory. *Schizophr Res*, 68(2-3), 173-187. doi: 10.1016/S0920-9964(03)00150-6
- Kim, J., Matthews, N. L., & Park, S. (2010). An event-related fMRI study of phonological verbal working memory in schizophrenia. *PLoS One*, 5(8), e12068. doi: 10.1371/journal.pone.0012068
- Kim, J., Park, S., Shin, Y. W., Jin Lee, K., & Kwon, J. S. (2006). Self-initiated encoding facilitates object working memory in schizophrenia: implications for the etiology of working memory deficit. *Schizophr Res*, 82(1), 65-74. doi: 10.1016/j.schres.2005.10.017
- Kim, J. J., Kwon, J. S., Park, H. J., Youn, T., Kang, D. H., Kim, M. S., . . . Lee, M. C. (2003). Functional disconnection between the prefrontal and parietal cortices during working memory processing in schizophrenia: a [15(O)]H₂O PET study. *Am J Psychiatry*, 160(5), 919-923.

- Kim, M. A., Tura, E., Potkin, S. G., Fallon, J. H., Manoach, D. S., Calhoun, V. D., . . . Turner, J. A. (2010). Working memory circuitry in schizophrenia shows widespread cortical inefficiency and compensation. *Schizophr Res*, *117*(1), 42-51. doi: 10.1016/j.schres.2009.12.014
- Kim, M. S., Namgoong, Y., & Youn, T. (2008). Effect of organizational strategy on visual memory in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, *62*(4), 427-434. doi: 10.1111/j.1440-1819.2008.01821.x
- Kindermann, S. S., Brown, G. G., Zorrilla, L. E., Olsen, R. K., & Jeste, D. V. (2004). Spatial working memory among middle-aged and older patients with schizophrenia and volunteers using fMRI. *Schizophr Res*, *68*(2-3), 203-216. doi: 10.1016/j.schres.2003.08.010
- Kochan, N. A., Valenzuela, M., Slavin, M. J., McCraw, S., Sachdev, P. S., & Breakspear, M. (2011). Impact of load-related neural processes on feature binding in visuospatial working memory. *PLoS One*, *6*(8), e23960. doi: 10.1371/journal.pone.0023960
- Koh, S. D., Kayton, L., & Peterson, R. A. (1976). Affective encoding and consequent remembering in schizophrenic young adults. *J Abnorm Psychol*, *85*(2), 156-166.
- Koh, S. D., & Peterson, R. A. (1978). Encoding orientation and the remembering of schizophrenic young adults. *J Abnorm Psychol*, *87*(3), 303-313.
- Koike, S., Takizawa, R., Nishimura, Y., Kinou, M., Kawasaki, S., & Kasai, K. (2013). Reduced but broader prefrontal activity in patients with schizophrenia during n-back working memory tasks: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *J Psychiatr Res*, *47*(9), 1240-1246. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.05.009
- Koren, D., Seidman, L. J., Harrison, R. H., Lyons, M. J., Kremen, W. S., Caplan, B., . . . Tsuang, M. T. (1998). Factor structure of the Wisconsin Card Sorting Test: dimensions of deficit in schizophrenia. *Neuropsychology*, *12*(2), 289-302.
- Kravariti, E., Morris, R. G., Rabe-Hesketh, S., Murray, R. M., & Frangou, S. (2003). The Maudsley early onset schizophrenia study: cognitive function in adolescents with recent onset schizophrenia. *Schizophr Res*, *61*(2-3), 137-148.
- Kremen, W. S., Seidman, L. J., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (2001). Intelligence quotient and neuropsychological profiles in patients with schizophrenia and in normal volunteers. *Biol Psychiatry*, *50*(6), 453-462.
- Kremen, W. S., Seidman, L. J., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (2008). IQ decline in cross-sectional studies of schizophrenia: methodology and interpretation. *Psychiatry Res*, *158*(2), 181-194. doi: 10.1016/j.psychres.2006.01.022
- Kubicki, M., McCarley, R. W., Nestor, P. G., Huh, T., Kikinis, R., Shenton, M. E., & Wible, C. G. (2003). An fMRI study of semantic processing in men with schizophrenia. *Neuroimage*, *20*(4), 1923-1933.

- Kyriakopoulos, M., Dima, D., Roiser, J. P., Corrigall, R., Barker, G. J., & Frangou, S. (2012). Abnormal functional activation and connectivity in the working memory network in early-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 51*(9), 911-920 e912. doi: 10.1016/j.jaac.2012.06.020
- Lee, J., & Park, S. (2005). Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol, 114*(4), 599-611. doi: 10.1037/0021-843X.114.4.599
- Lee, J., & Park, S. (2006). The role of stimulus salience in CPT-AX performance of schizophrenia patients. *Schizophr Res, 81*(2-3), 191-197. doi: 10.1016/j.schres.2005.08.015
- Leiderman, E. A., & Strejilevich, S. A. (2004). Visuospatial deficits in schizophrenia: central executive and memory subsystems impairments. *Schizophr Res, 68*(2-3), 217-223. doi: 10.1016/S0920-9964(03)00215-9
- Leonard, C. J., Kaiser, S. T., Robinson, B. M., Kappenman, E. S., Hahn, B., Gold, J. M., & Luck, S. J. (2013). Toward the neural mechanisms of reduced working memory capacity in schizophrenia. *Cereb Cortex, 23*(7), 1582-1592. doi: 10.1093/cercor/bhs148
- Lepage, M., Bodnar, M., & Bowie, C. R. (2014). Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Can J Psychiatry, 59*(1), 5-12.
- Lepsien, J., Thornton, I., & Nobre, A. C. (2011). Modulation of working-memory maintenance by directed attention. *Neuropsychologia, 49*(6), 1569-1577. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.011
- Leung, H. C., Gore, J. C., & Goldman-Rakic, P. S. (2002). Sustained mnemonic response in the human middle frontal gyrus during on-line storage of spatial memoranda. *J Cogn Neurosci, 14*(4), 659-671. doi: 10.1162/08989290260045882
- Libby, L. A., Hannula, D. E., & Ranganath, C. (2014). Medial temporal lobe coding of item and spatial information during relational binding in working memory. *J Neurosci, 34*(43), 14233-14242. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0655-14.2014
- Liddle, P. F., Laurens, K. R., Kiehl, K. A., & Ngan, E. T. (2006). Abnormal function of the brain system supporting motivated attention in medicated patients with schizophrenia: an fMRI study. *Psychol Med, 36*(8), 1097-1108. doi: 10.1017/S0033291706007677
- Linden, D. E. (2007). The working memory networks of the human brain. *Neuroscientist, 13*(3), 257-267. doi: 10.1177/1073858406298480
- Lockhart, R. S., & Craik, F. I. (1990). Levels of processing: A retrospective commentary on a framework for memory research. *Canadian Journal of Psychology/Revue canadienne de psychologie, 44*(1), 87.

- Luck, D., Buchy, L., Lepage, M., & Danion, J. M. (2009). Examining the effects of two factors on working memory maintenance of bound information in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc*, *15*(4), 597-605. doi: 10.1017/S1355617709090833
- Luck, D., Danion, J. M., Marrer, C., Pham, B. T., Gounot, D., & Foucher, J. (2010a). Abnormal medial temporal activity for bound information during working memory maintenance in patients with schizophrenia. *Hippocampus*, *20*(8), 936-948. doi: 10.1002/hipo.20689
- Luck, D., Danion, J. M., Marrer, C., Pham, B. T., Gounot, D., & Foucher, J. (2010 b). The right parahippocampal gyrus contributes to the formation and maintenance of bound information in working memory. *Brain Cogn*, *72*(2), 255-263. doi: 10.1016/j.bandc.2009.09.009
- Luck, D., Foucher, J. R., Offerlin-Meyer, I., Lepage, M., & Danion, J. M. (2008). Assessment of single and bound features in a working memory task in schizophrenia. *Schizophr Res*, *100*(1-3), 153-160. doi: 10.1016/j.schres.2007.11.004
- Luck, D., Montoya, A., Menear, M., Achim, A. M., Lal, S., & Lepage, M. (2009). Selective pair recognition memory impairment with no response bias in schizophrenia. *Psychiatry Res*, *169*(1), 39-42. doi: 10.1016/j.psychres.2008.06.037
- Luck, S. J., & Gold, J. M. (2008). The construct of attention in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *64*(1), 34-39. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.02.014
- Luck, S. J., & Vogel, E. K. (1997). The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature*, *390*(6657), 279-281. doi: 10.1038/36846
- Luck, S. J., & Vogel, E. K. (2013). Visual working memory capacity: from psychophysics and neurobiology to individual differences. *Trends Cogn Sci*, *17*(8), 391-400. doi: 10.1016/j.tics.2013.06.006
- Lysaker, P. H., Bell, M. D., & Bioty, S. M. (1995). Cognitive deficits in schizophrenia. Prediction of symptom change for participants in work rehabilitation. *J Nerv Ment Dis*, *183*(5), 332-336.
- MacDonald, A. W., 3 rd, Cohen, J. D., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, *288*(5472), 1835-1838.
- MacDonald, C. J., Lepage, K. Q., Eden, U. T., & Eichenbaum, H. (2011). Hippocampal "time cells" bridge the gap in memory for discontinuous events. *Neuron*, *71*(4), 737-749. doi: 10.1016/j.neuron.2011.07.012
- Manning, V., Betteridge, S., Wanigaratne, S., Best, D., Strang, J., & Gossop, M. (2009). Cognitive impairment in dual diagnosis inpatients with schizophrenia and alcohol use disorder. *Schizophrenia research*, *114*(1), 98-104.

- Mano, Q. R., & Brown, G. G. (2013). Cognition-emotion interactions in schizophrenia: emerging evidence on working memory load and implicit facial-affective processing. *Cogn Emot*, 27(5), 875-899. doi: 10.1080/02699931.2012.751360
- Manoach, D. S., Gollub, R. L., Benson, E. S., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., . . . Rauch, S. L. (2000). Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry*, 48(2), 99-109.
- Mansouri, F. A., Buckley, M. J., & Tanaka, K. (2007). Mnemonic function of the dorsolateral prefrontal cortex in conflict-induced behavioral adjustment. *Science*, 318(5852), 987-990. doi: 10.1126/science.1146384
- Marshuetz, C., Smith, E. E., Jonides, J., DeGutis, J., & Chenevert, T. L. (2000). Order information in working memory: fMRI evidence for parietal and prefrontal mechanisms. *J Cogn Neurosci*, 12 Suppl 2, 130-144. doi: 10.1162/08989290051137459
- Mayer, J. S., Fukuda, K., Vogel, E. K., & Park, S. (2012). Impaired contingent attentional capture predicts reduced working memory capacity in schizophrenia. *PLoS One*, 7(11), e48586. doi: 10.1371/journal.pone.0048586
- Mayer, J. S., Kim, J., & Park, S. (2014). Failure to benefit from target novelty during encoding contributes to working memory deficits in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry*, 19(3), 268-279. doi: 10.1080/13546805.2013.854199
- Mayer, J. S., & Park, S. (2012). Working memory encoding and false memory in schizophrenia and bipolar disorder in a spatial delayed response task. *J Abnorm Psychol*, 121(3), 784-794. doi: 10.1037/a0028836
- McKenna, P. J., Ornstein, T., & Baddeley, A. (2002). Schizophrenia. Dans A. Baddeley, M. D. Kopelman & B. A. Wilson (dir.), *The handbook of memory disorders* (2nd éd.). (p. 413-435). England: John Wiley & sons, LTD.
- Meda, S. A., Stevens, M. C., Folley, B. S., Calhoun, V. D., & Pearlson, G. D. (2009). Evidence for anomalous network connectivity during working memory encoding in schizophrenia: an ICA based analysis. *PLoS One*, 4(11), e7911. doi: 10.1371/journal.pone.0007911
- Mendrek, A., Kiehl, K. A., Smith, A. M., Irwin, D., Forster, B. B., & Liddle, P. F. (2005). Dysfunction of a distributed neural circuitry in schizophrenia patients during a working-memory performance. *Psychol Med*, 35(2), 187-196.
- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23(3), 315-336. doi: 10.1037/a0014708
- Metzak, P. D., Riley, J. D., Wang, L., Whitman, J. C., Ngan, E. T., & Woodward, T. S. (2012). Decreased efficiency of task-positive and task-negative networks during working memory in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 38(4), 803-813. doi: 10.1093/schbul/sbq154

- Meyer-Lindenberg, A., Miletich, R. S., Kohn, P. D., Esposito, G., Carson, R. E., Quarantelli, M., . . . Berman, K. F. (2002). Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat Neurosci*, *5*(3), 267-271. doi: 10.1038/nm804
- Meyer-Lindenberg, A. (2010). From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature*, *468*(7321), 194-202. doi: 10.1038/nature09569
- Michel, N. M., Goldberg, J. O., Heinrichs, R. W., Miles, A. A., Ammari, N., & Vaz, S. M. (2013). WAIS-IV profile of cognition in schizophrenia. *Assessment*, *20*(4), 462-473.
- Milev, P., Ho, B. C., Arndt, S., & Andreasen, N. C. (2005). Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry*, *162*(3), 495-506. doi: 10.1176/appi.ajp.162.3.495
- Miller, E. K. (2013). The "working" of working memory. *Dialogues Clin Neurosci*, *15*(4), 411-418.
- Mitchell, K. J., Johnson, M. K., Raye, C. L., & D'Esposito, M. (2000). fMRI evidence of age-related hippocampal dysfunction in feature binding in working memory. *Brain Res Cogn Brain Res*, *10*(1-2), 197-206.
- Mitchell, K. J., Johnson, M. K., Raye, C. L., & Greene, E. J. (2004). Prefrontal cortex activity associated with source monitoring in a working memory task. *J Cogn Neurosci*, *16*(6), 921-934. doi: 10.1162/0898929041502724
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol*, *41*(1), 49-100. doi: 10.1006/cogp.1999.0734
- Mohn, C., Sundet, K., & Rund, B. R. (2014). The relationship between IQ and performance on the MATRICS consensus cognitive battery. *Schizophrenia Research : Cognition*, *1*, 96-100.
- Morey, C. C., & Cowan, N. (2004). When visual and verbal memories compete: evidence of cross-domain limits in working memory. *Psychon Bull Rev*, *11*(2), 296-301.
- Morey, R. A., Inan, S., Mitchell, T. V., Perkins, D. O., Lieberman, J. A., & Belger, A. (2005). Imaging frontostriatal function in ultra-high-risk, early, and chronic schizophrenia during executive processing. *Arch Gen Psychiatry*, *62*(3), 254-262. doi: 10.1001/archpsyc.62.3.254
- Morice, R., & Delahunty, A. (1996). Frontal/executive impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull*, *22*(1), 125-137.
- Nejad, A. B., Ebdrup, B. H., Siebner, H. R., Rasmussen, H., Aggernaes, B., Glenthøj, B. Y., & Baare, W. F. (2011). Impaired temporoparietal deactivation with working memory load in

- antipsychotic-naive patients with first-episode schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*, 12(4), 271-281. doi: 10.3109/15622975.2010.556199
- Nestor, P. G., Kubicki, M., Nakamura, M., Niznikiewicz, M., McCarley, R. W., & Shenton, M. E. (2010). Comparing prefrontal gray and white matter contributions to intelligence and decision making in schizophrenia and healthy controls. *Neuropsychology*, 24(1), 121-129. doi: 10.1037/a0016981
- Nobre, A. C., Coull, J. T., Maquet, P., Frith, C. D., Vandenberghe, R., & Mesulam, M. M. (2004). Orienting attention to locations in perceptual versus mental representations. *J Cogn Neurosci*, 16(3), 363-373. doi: 10.1162/089892904322926700
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*, 72(1), 29-39. doi: 10.1016/j.schres.2004.09.007
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Calkins, M. E., Greenwood, T. A., Gur, R. E., Gur, R. C., . . . Braff, D. L. (2015). Attention/vigilance in schizophrenia: performance results from a large multi-site study of the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS). *Schizophr Res*, 163(1-3), 38-46. doi: 10.1016/j.schres.2015.01.017
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., . . . Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry*, 165(2), 203-213. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07010042
- Oh, S. H., & Kim, M. S. (2004). The role of spatial working memory in visual search efficiency. *Psychon Bull Rev*, 11(2), 275-281.
- Ojeda, N., Pena, J., Schretlen, D. J., Sanchez, P., Aretouli, E., Elizagarate, E., . . . Gutierrez, M. (2012). Hierarchical structure of the cognitive processes in schizophrenia: the fundamental role of processing speed. *Schizophr Res*, 135(1-3), 72-78. doi: 10.1016/j.schres.2011.12.004
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Olsen, R. K., Rondina II, R., Riggs, L., Meltzer, J. A., & Ryan, J. D. (2013). Hippocampal and neocortical oscillatory contributions to visuospatial binding and comparison. *Journal of Experimental Psychology: General*, 142(4), 1335.
- Olsen, R. K., Moses, S. N., Riggs, L., & Ryan, J. D. (2012). The hippocampus supports multiple cognitive processes through relational binding and comparison. *Front Hum Neurosci*, 6, 146. doi: 10.3389/fnhum.2012.00146
- Olson, I. R., Page, K., Moore, K. S., Chatterjee, A., & Verfaellie, M. (2006). Working memory for conjunctions relies on the medial temporal lobe. *J Neurosci*, 26(17), 4596-4601. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1923-05.2006

- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, 25(1), 46-59. doi: 10.1002/hbm.20131
- Palmer, B. W., Heaton, R. K., Paulsen, J. S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M. J., . . . Jeste, D. V. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, 11(3), 437-446.
- Park, S. (1997). Association of an oculomotor delayed response task and the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenic patients. *Int J Psychophysiol*, 27(2), 147-151.
- Park, S., & Gooding, D. C. (2014). Working Memory Impairment as an Endophenotypic Marker of a Schizophrenia Diathesis. *Schizophr Res Cogn*, 1(3), 127-136. doi: 10.1016/j.scog.2014.09.005
- Park, S., & Holzman, P. S. (1992). Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry*, 49(12), 975-982.
- Parra, M. A., Della Sala, S., Logie, R. H., & Morcom, A. M. (2014). Neural correlates of shape-color binding in visual working memory. *Neuropsychologia*, 52, 27-36. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2013.09.036
- Paul, B. M., Elvevag, B., Bokas, C. E., Weinberger, D. R., & Goldberg, T. E. (2005). Levels of processing effects on recognition memory in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 74(1), 101-110. doi: 10.1016/j.schres.2004.05.019
- Peretti, S., Martin, P., & Ferreri, F. (2004). *Schizophrénie et cognition*. Paris, France: John Libbey Eurotext.
- Perlstein, W. M., Dixit, N. K., Carter, C. S., Noll, D. C., & Cohen, J. D. (2003). Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 53(1), 25-38.
- Perry, W., Heaton, R. K., Potterat, E., Roebuck, T., Minassian, A., & Braff, D. L. (2001). Working memory in schizophrenia: transient "online" storage versus executive functioning. *Schizophr Bull*, 27(1), 157-176.
- Piekema, C., Fernandez, G., Postma, A., Hendriks, M. P., Wester, A. J., & Kessels, R. P. (2007). Spatial and non-spatial contextual working memory in patients with diencephalic or hippocampal dysfunction. *Brain Res*, 1172, 103-109. doi: 10.1016/j.brainres.2007.07.066
- Piekema, C., Kessels, R. P., Mars, R. B., Petersson, K. M., & Fernandez, G. (2006). The right hippocampus participates in short-term memory maintenance of object-location associations. *Neuroimage*, 33(1), 374-382. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.06.035
- Piekema, C., Kessels, R. P., Rijpkema, M., & Fernandez, G. (2009). The hippocampus supports encoding of between-domain associations within working memory. *Learn Mem*, 16(4), 231-234. doi: 10.1101/lm.1283109

- Piekema, C., Rijpkema, M., Fernandez, G., & Kessels, R. P. (2010). Dissociating the neural correlates of intra-item and inter-item working-memory binding. *PLoS One*, *5*(4), e10214. doi: 10.1371/journal.pone.0010214
- Pirkola, T., Tuulio-Henriksson, A., Glahn, D., Kieseppa, T., Haukka, J., Kaprio, J., . . . Cannon, T. D. (2005). Spatial working memory function in twins with schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, *58*(12), 930-936. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.05.041
- Piskulic, D., Olver, J. S., Norman, T. R., & Maruff, P. (2007). Behavioural studies of spatial working memory dysfunction in schizophrenia: a quantitative literature review. *Psychiatry Res*, *150*(2), 111-121. doi: 10.1016/j.psychres.2006.03.018
- Poch, C., Campo, P., Parmentier, F. B., Ruiz-Vargas, J. M., Elsley, J. V., Castellanos, N. P., . . . del Pozo, F. (2010). Explicit processing of verbal and spatial features during letter-location binding modulates oscillatory activity of a fronto-parietal network. *Neuropsychologia*, *48*(13), 3846-3854. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.09.015
- Pochon, J. B., Levy, R., Poline, J. B., Crozier, S., Lehericy, S., Pillon, B., . . . Dubois, B. (2001). The role of dorsolateral prefrontal cortex in the preparation of forthcoming actions: an fMRI study. *Cereb Cortex*, *11*(3), 260-266.
- Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Sarro, S., Gomar, J., Vila, F., Martinez, A., . . . McKenna, P. J. (2008). Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychol Med*, *38*(8), 1185-1193. doi: 10.1017/S0033291708003565
- Postle, B. R., Awh, E., Jonides, J., Smith, E. E., & D'Esposito, M. (2004). The where and how of attention-based rehearsal in spatial working memory. *Brain Res Cogn Brain Res*, *20*(2), 194-205. doi: 10.1016/j.cogbrainres.2004.02.008
- Potkin, S. G., Turner, J. A., Brown, G. G., McCarthy, G., Greve, D. N., Glover, G. H., . . . Fbirm. (2009). Working memory and DLPFC inefficiency in schizophrenia: the FBIRN study. *Schizophr Bull*, *35*(1), 19-31. doi: 10.1093/schbul/sbn162
- Prabhakaran, V., Narayanan, K., Zhao, Z., & Gabrieli, J. D. (2000). Integration of diverse information in working memory within the frontal lobe. *Nat Neurosci*, *3*(1), 85-90. doi: 10.1038/71156
- Pujol, N., Penades, R., Rametti, G., Catalan, R., Vidal-Pineiro, D., Palacios, E., . . . Junque, C. (2013). Inferior frontal and insular cortical thinning is related to dysfunctional brain activation/deactivation during working memory task in schizophrenic patients. *Psychiatry Res*, *214*(2), 94-101. doi: 10.1016/j.psychresns.2013.06.008
- Quide, Y., Morris, R. W., Shepherd, A. M., Rowland, J. E., & Green, M. J. (2013). Task-related fronto-striatal functional connectivity during working memory performance in schizophrenia. *Schizophr Res*, *150*(2-3), 468-475. doi: 10.1016/j.schres.2013.08.009

- Quintana, J., Wong, T., Ortiz-Portillo, E., Kovalik, E., Davidson, T., Marder, S. R., & Mazziotta, J. C. (2003). Prefrontal-posterior parietal networks in schizophrenia: primary dysfunctions and secondary compensations. *Biol Psychiatry*, *53*(1), 12-24.
- Raffard, S., & Bayard, S. (2012). Understanding the executive functioning heterogeneity in schizophrenia. *Brain Cogn*, *79*(1), 60-69. doi: 10.1016/j.bandc.2012.01.008
- Ragland, J. D., Blumenfeld, R. S., Ramsay, I. S., Yonelinas, A., Yoon, J., Solomon, M., . . . Ranganath, C. (2012). Neural correlates of relational and item-specific encoding during working and long-term memory in schizophrenia. *Neuroimage*, *59*(2), 1719-1726. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.055
- Ragland, J. D., Laird, A. R., Ranganath, C., Blumenfeld, R. S., Gonzales, S. M., & Glahn, D. C. (2009). Prefrontal activation deficits during episodic memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *166*(8), 863-874. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.08091307
- Ragland, J. D., Moelter, S. T., McGrath, C., Hill, S. K., Gur, R. E., Bilker, W. B., . . . Gur, R. C. (2003). Levels-of-processing effect on word recognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *54*(11), 1154-1161.
- Rajji, T. K., Ismail, Z., & Mulsant, B. H. (2009). Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, *195*(4), 286-293. doi: 10.1192/bjp.bp.108.060723
- Ranganath, C., & Blumenfeld, R. S. (2005). Doubts about double dissociations between short- and long-term memory. *Trends Cogn Sci*, *9*(8), 374-380. doi: 10.1016/j.tics.2005.06.009
- Ravizza, S. M., Delgado, M. R., Chein, J. M., Becker, J. T., & Fiez, J. A. (2004). Functional dissociations within the inferior parietal cortex in verbal working memory. *Neuroimage*, *22*(2), 562-573. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.01.039
- Reichenberg, A. (2010). The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*, *12*(3), 383-392.
- Reichenberg, A., Harvey, P. D., Bowie, C. R., Mojtabai, R., Rabinowitz, J., Heaton, R. K., & Bromet, E. (2009). Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull*, *35*(5), 1022-1029. doi: 10.1093/schbul/sbn044
- Resnick, S. M. (1992). Matching for education in studies of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *49*(3), 246.
- Revheim, N., Schechter, I., Kim, D., Silipo, G., Allingham, B., Butler, P., & Javitt, D. C. (2006). Neurocognitive and symptom correlates of daily problem-solving skills in schizophrenia. *Schizophr Res*, *83*(2-3), 237-245. doi: 10.1016/j.schres.2005.12.849
- Rottschy, C., Langner, R., Dogan, I., Reetz, K., Laird, A. R., Schulz, J. B., . . . Eickhoff, S. B. (2012). Modelling neural correlates of working memory: a coordinate-based meta-analysis. *Neuroimage*, *60*(1), 830-846. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.050

- Ruiz, J. C., Soler, M. J., Fuentes, I., & Tomas, P. (2007). Intellectual functioning and memory deficits in schizophrenia. *Compr Psychiatry*, 48(3), 276-282. doi: 10.1016/j.comppsy.2006.11.002
- Rusch, N., Tebartz van Elst, L., Valerius, G., Buchert, M., Thiel, T., Ebert, D., . . . Olbrich, H. M. (2008). Neurochemical and structural correlates of executive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res*, 99(1-3), 155-163. doi: 10.1016/j.schres.2007.05.024
- Rushe, T. M., Woodruff, P. W., Murray, R. M., & Morris, R. G. (1999). Episodic memory and learning in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 35(1), 85-96.
- Rypma, B. (2006). Factors controlling neural activity during delayed-response task performance: testing a memory organization hypothesis of prefrontal function. *Neuroscience*, 139(1), 223-235. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.07.062
- Salame, P., Burglen, F., & Danion, J. M. (2006). Differential disruptions of working memory components in schizophrenia in an object-location binding task using the suppression paradigm. *J Int Neuropsychol Soc*, 12(4), 510-518.
- Santé Canada. (2002). Rapport sur les maladies mentales au Canada. Repéré à <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/miic-mmec/index-fra.php>
- Sapara, A., Ffytche, D. H., Birchwood, M., Cooke, M. A., Fannon, D., Williams, S. C., . . . Kumari, V. (2014). Preservation and compensation: the functional neuroanatomy of insight and working memory in schizophrenia. *Schizophr Res*, 152(1), 201-209. doi: 10.1016/j.schres.2013.11.026
- Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R., & Dickinson, D. (2013). The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophr Res*, 150(1), 42-50. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.009
- Schlosser, R. G., Koch, K., Wagner, G., Nenadic, I., Roebel, M., Schachtzabel, C., . . . Sauer, H. (2008). Inefficient executive cognitive control in schizophrenia is preceded by altered functional activation during information encoding: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 46(1), 336-347. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.07.006
- Schneider, W., & Shiffrin, R. M. (1977). Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search, and attention. *Psychological review*, 84(1), 1.
- Seidman, L. J., Lanca, M., Kremen, W. S., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (2003). Organizational and visual memory deficits in schizophrenia and bipolar psychoses using the Rey-Osterrieth complex figure: effects of duration of illness. *J Clin Exp Neuropsychol*, 25(7), 949-964. doi: 10.1076/jcen.25.7.949.16482
- Seidman, L. J., Stone, W. S., Jones, R., Harrison, R. H., & Mirsky, A. F. (1998). Comparative effects of schizophrenia and temporal lobe epilepsy on memory. *J Int Neuropsychol Soc*, 4(4), 342-352.

- Sevy, S., & Davidson, M. (1995). The cost of cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr Res*, 17(1), 1-3.
- Shafritz, K. M., Gore, J. C., & Marois, R. (2002). The role of the parietal cortex in visual feature binding. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(16), 10917-10922. doi: 10.1073/pnas.152694799
- Shiffrin, R. M., & Schneider, W. (1977). Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending and a general theory. *Psychological review*, 84(2), 127.
- Silver, H., Feldman, P., Bilker, W., & Gur, R. C. (2003). Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160(10), 1809-1816.
- Smith, E. E., Eich, T. S., Cebenoyan, D., & Malapani, C. (2011). Intact and impaired cognitive-control processes in schizophrenia. *Schizophr Res*, 126(1-3), 132-137. doi: 10.1016/j.schres.2010.11.022
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283(5408), 1657-1661.
- Snitz, B. E., Curtis, C. E., Zald, D. H., Katsanis, J., & Iacono, W. G. (1999). Neuropsychological and oculomotor correlates of spatial working memory performance in schizophrenia patients and controls. *Schizophr Res*, 38(1), 37-50.
- Snodgrass, J. G., & Corwin, J. (1988). Pragmatics of measuring recognition memory: applications to dementia and amnesia. *J Exp Psychol Gen*, 117(1), 34-50.
- Song, J. H., & Jiang, Y. (2006). Visual working memory for simple and complex features: an fMRI study. *Neuroimage*, 30(3), 963-972. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.10.006
- Sponheim, S. R., Steele, V. R., & McGuire, K. A. (2004). Verbal memory processes in schizophrenia patients and biological relatives of schizophrenia patients: intact implicit memory, impaired explicit recollection. *Schizophr Res*, 71(2-3), 339-348. doi: 10.1016/j.schres.2004.04.008
- Stevens, A. A., Goldman-Rakic, P. S., Gore, J. C., Fulbright, R. K., & Wexler, B. E. (1998). Cortical dysfunction in schizophrenia during auditory word and tone working memory demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*, 55(12), 1097-1103.
- Stone, M., Gabrieli, J. D., Stebbins, G. T., & Sullivan, E. V. (1998). Working and strategic memory deficits in schizophrenia. *Neuropsychology*, 12(2), 278.
- Sullivan, E. V., Mathalon, D. H., Ha, C. N., Zipursky, R. B., & Pfefferbaum, A. (1992). The contribution of constructional accuracy and organizational strategy to nonverbal recall in schizophrenia and chronic alcoholism. *Biol Psychiatry*, 32(4), 312-333.

- Syssau, A., & Font, N. (2005). Evaluation des caractéristiques émotionnelles d'un corpus de 604 mots. *Bulletin de psychologie*, 58 (3)(477), 361-367(3 - 477), 361-367.
- Takahama, S., & Saiki, J. (2014). Functional connectivity supporting the selective maintenance of feature-location binding in visual working memory. *Front Psychol*, 5, 507. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00507
- Tan, H. Y., Choo, W. C., Fones, C. S., & Chee, M. W. (2005). fMRI study of maintenance and manipulation processes within working memory in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 162(10), 1849-1858. doi: 10.1176/appi.ajp.162.10.1849
- Tan, H. Y., Sust, S., Buckholtz, J. W., Mattay, V. S., Meyer-Lindenberg, A., Egan, M. F., . . . Callicott, J. H. (2006). Dysfunctional prefrontal regional specialization and compensation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 163(11), 1969-1977. doi: 10.1176/appi.ajp.163.11.1969
- Tek, C., Gold, J., Blaxton, T., Wilk, C., McMahon, R. P., & Buchanan, R. W. (2002). Visual perceptual and working memory impairments in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 59(2), 146-153.
- Todd, J. J., & Marois, R. (2004). Capacity limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex. *Nature*, 428(6984), 751-754. doi: 10.1038/nature02466
- Tregellas, J. R., Smucny, J., Harris, J. G., Olincy, A., Maharajh, K., Kronberg, E., . . . Freedman, R. (2014). Intrinsic hippocampal activity as a biomarker for cognition and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 171(5), 549-556. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13070981
- Unsworth, N., Redick, T. S., Heitz, R. P., Broadway, J. M., & Engle, R. W. (2009). Complex working memory span tasks and higher-order cognition: a latent-variable analysis of the relationship between processing and storage. *Memory*, 17(6), 635-654. doi: 10.1080/09658210902998047
- van den Heuvel, M. P., & Fornito, A. (2014). Brain networks in schizophrenia. *Neuropsychol Rev*, 24(1), 32-48. doi: 10.1007/s11065-014-9248-7
- Van Hecke, J., Gladwin, T. E., Coremans, J., Destoop, M., Hulstijn, W., & Sabbe, B. (2013). Towards a solution for performance related confounds: frontal, striatal and parietal activation during a continuous spatiotemporal working memory manipulation task. *Brain Imaging Behav*, 7(1), 85-90. doi: 10.1007/s11682-012-9194-z
- Van Snellenberg, J. X., Torres, I. J., & Thornton, A. E. (2006). Functional neuroimaging of working memory in schizophrenia: task performance as a moderating variable. *Neuropsychology*, 20(5), 497-510. doi: 10.1037/0894-4105.20.5.497
- Vogel, E. K., Woodman, G. F., & Luck, S. J. (2001). Storage of features, conjunctions and objects in visual working memory. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 27(1), 92-114.

- Wager, T. D., Jonides, J., & Reading, S. (2004). Neuroimaging studies of shifting attention: a meta-analysis. *Neuroimage*, 22(4), 1679-1693. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.03.052
- Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 3(4), 255-274.
- Walter, H., Vasic, N., Hose, A., Spitzer, M., & Wolf, R. C. (2007). Working memory dysfunction in schizophrenia compared to healthy controls and patients with depression: evidence from event-related fMRI. *Neuroimage*, 35(4), 1551-1561. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.01.041
- Walter, H., Wunderlich, A. P., Blankenhorn, M., Schafer, S., Tomczak, R., Spitzer, M., & Gron, G. (2003). No hypofrontality, but absence of prefrontal lateralization comparing verbal and spatial working memory in schizophrenia. *Schizophr Res*, 61(2-3), 175-184.
- Wechsler, D. (1981). *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised*. New York: Psychological Corporation.
- Weickert, T. W., & Goldberg, T. E. (2005). First- and second-generation antipsychotic medication and cognitive processing in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*, 7(4), 304-310.
- Wendelken, C., Bunge, S. A., & Carter, C. S. (2008). Maintaining structured information: an investigation into functions of parietal and lateral prefrontal cortices. *Neuropsychologia*, 46(2), 665-678. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.09.015
- Westerhausen, R., Kompus, K., & Hugdahl, K. (2011). Impaired cognitive inhibition in schizophrenia: a meta-analysis of the Stroop interference effect. *Schizophrenia research*, 133(1), 172-181.
- Wheeler, A. L., & Voineskos, A. N. (2014). A review of structural neuroimaging in schizophrenia: from connectivity to connectomics. *Front Hum Neurosci*, 8, 653. doi: 10.3389/fnhum.2014.00653
- Wheeler, M. E., & Treisman, A. M. (2002). Binding in short-term visual memory. *J Exp Psychol Gen*, 131(1), 48-64.
- WHO. (2003). Investing in mental health. Geneva, Switzerland: World Health Organisation.
- WHO. (2015). Schizophrenia. Repéré à <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/en/>
- Wilk, C. M., Gold, J. M., McMahon, R. P., Humber, K., Iannone, V. N., & Buchanan, R. W. (2005). No, it is not possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal. *Neuropsychology*, 19(6), 778-786. doi: 10.1037/0894-4105.19.6.778
- Wongupparaj, P., Kumari, V., & Morris, R. G. (2015). Executive function processes mediate the impact of working memory impairment on intelligence in schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 30(1), 1-7. doi: 10.1016/j.eurpsy.2014.06.001

- Woodman, G. F., & Luck, S. J. (2004). Visual search is slowed when visuospatial working memory is occupied. *Psychon Bull Rev*, *11*(2), 269-274.
- Woodman, G. F., Vogel, E. K., & Luck, S. J. (2001). Visual search remains efficient when visual working memory is full. *Psychol Sci*, *12*(3), 219-224.
- Woods, S. W. (2003). Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, *64*(6), 663-667.
- Xu, Y. (2007). The role of the superior intraparietal sulcus in supporting visual short-term memory for multifeature objects. *J Neurosci*, *27*(43), 11676-11686. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3545-07.2007
- Yeh, Y. Y., Kuo, B. C., & Liu, H. L. (2007). The neural correlates of attention orienting in visuospatial working memory for detecting feature and conjunction changes. *Brain Res*, *1130*(1), 146-157. doi: 10.1016/j.brainres.2006.10.065
- Zhu, Y., Liu, X., Wang, H., Jiang, T., Fang, Y., Hu, H., . . . Zhang, K. (2010). Reduced prefrontal activation during Tower of London in first-episode schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Neurosci Lett*, *478*(3), 136-140. doi: 10.1016/j.neulet.2010.05.003
- Zilles, D., Jung, R., Gruber, E., Falkai, P., & Gruber, O. (2013). Differential working memory performance as support for the Kraepelinian dichotomy between schizophrenia and bipolar disorder? An experimental neuropsychological study using circuit-specific working memory tasks. *World J Biol Psychiatry*, *14*(4), 258-267. doi: 10.3109/15622975.2011.591825
- Zimmer, H. D. (2008). Visual and spatial working memory: from boxes to networks. *Neurosci Biobehav Rev*, *32*(8), 1373-1395. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.05.016

Annexe 1 : Article de méta-analyse sur le binding en mémoire de travail dans la schizophrénie : Grot, S., Potvin, S., & Luck, D. (2014). Is there a binding deficit in working memory in patients with schizophrenia? A meta-analysis. *Schizophrenia research*, 158(1), 142-145.



Is there a binding deficit in working memory in patients with schizophrenia? A meta-analysis



Stéphanie Grot, Stéphane Potvin, David Luck*

Centre de recherche, Institut universitaire en santé mentale de Montréal, Montreal, Quebec, Canada
Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 February 2014
Received in revised form 29 May 2014
Accepted 1 June 2014
Available online 19 July 2014

Keywords:

Meta-analysis
Binding
Working memory
Schizophrenia

ABSTRACT

In schizophrenia (SZ), a specific binding deficit in working memory (WM) has not yet been demonstrated, given that studies with various methodologies were conducted and the results obtained were heterogeneous. Thus, a meta-analysis of 10 WM studies was performed. Effect sizes were calculated for binding and control conditions. Analyses disclosed significantly lower scores in SZ patients relative to controls for both binding and control conditions. In addition, analyses revealed no greater impairments for the binding condition than for the control condition in SZ patients. Our meta-analysis suggests that there is no specific deficit of binding in WM in SZ.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Working memory (WM) dysfunctions are a core feature of schizophrenia (SZ) (Silver et al., 2003). However, they are not homogeneous, as some authors have suggested that patients with SZ have more difficulties memorizing the association between information than the information itself (Burglen et al., 2004; Leiderman and Strejilevich, 2004; Salame et al., 2006; Altamura et al., 2013). This associative process is referred to as binding memory. The extent of the binding deficit in WM remains a contentious issue. For instance, some studies revealed a greater deficit in SZ patients for the binding condition than the control condition (Burglen et al., 2004; Leiderman and Strejilevich, 2004; Salame et al., 2006; Altamura et al., 2013; Gold et al., 2004), while others reported that both conditions were equally perturbed (Gold et al., 2003; Luck et al., 2010; Chhabra et al., 2013). However, all these studies were conducted with heterogeneous stimuli, different materials and parameters, limiting the establishment of a global principle. Thus, we performed a meta-analysis to establish whether there is a specific deficit of binding in WM in SZ. We also examined the impact of methodological factors that may contribute to heterogeneity of the results.

2. Methods

2.1. Literature search

A search was conducted in computerized databases – PubMed, Medline, PsycInfo and Embase – with the following keywords: “schizophrenia + working memory + binding” and “schizophrenia + working memory + association”. Some studies were identified through the reference lists of reviews and previously-listed articles.

2.2. Inclusion criteria

The following inclusion criteria were considered in this meta-analysis: (1) Comparison between WM performance in adult patients with SZ and healthy controls; (2) diagnosis of SZ based on DSM IV criteria; (3) Inclusion of a binding condition, (i.e. in which participants had to memorize and recognize at least two bound information), and a control condition (i.e. in which participants had to memorize and recognize isolated information); (4) Reported information sufficient for effect size calculation. One study met the three first criteria, but did not report enough information for effect size calculation. We contacted first authors to request their results. Studies with non-parametric results were excluded.

2.3. Data analysis

The study data were analyzed by Comprehensive Meta-analysis software (Borenstein et al., 2005). Cohen's d was calculated to compute

* Corresponding author at: Centre de recherche, Institut universitaire en santé mentale de Montréal, Département de psychiatrie, Université de Montréal, 7401, rue Hochelaga, Montréal, Québec H1N 3M5, Canada.

overall effect sizes for the binding and control conditions, separately, $d = (\mu_1 - \mu_2) / sd$ (μ : means, sd : standard deviation). We used preferentially discrimination scores (d' or Pr index), or hit rates, accuracy means and t -values to estimate Cohen's d . Positive effect sizes reflect better performance in controls relative to patients. Conventionally, Cohen's d of 0.2, 0.5 and 0.8 is considered as being small, moderate and large, respectively (Cohen, 1988).

The significance of between-study heterogeneity was calculated with Q statistic. The magnitude of heterogeneity was estimated with the I^2 index: I^2 measures the proportion of inconsistency between studies' results attributable to heterogeneity (Higgins et al., 2003). Between-condition heterogeneity was also assessed with Q statistic to compare binding and control conditions. A significant Q statistic reflects an overall effect size significantly different between the two conditions. Given the heterogeneity in our dataset (see below), effect size estimates across studies were aggregated, in a random-effects model rather than a fixed-effect model, as it took into account between-study variability and therefore provided a more conservative estimate of composite effect size (Cooper et al., 2009).

To confirm whether methodological variables, such as stimuli modalities, task parameters or socio-demographic factors in the selected studies, may explain discrepancies in the literature, subgroup comparisons and meta-regression analysis were conducted as follows:

- Some studies found that patients with SZ performed significantly less for spatial than for verbal stimuli (Tek et al., 2002; Luck et al., 2008). Thus, subgroup comparisons were made between verbal and non-verbal tasks and spatial and non-spatial tasks;
- Binding in WM depends on memory load, with lower performance in patients for higher loads (Gold et al., 2003). Similarly, patients exhibited diminished performance for longer delays between encoding and retrieval (Dreher et al., 2001; Stephane and Pellizzer, 2007);
- Intelligence quotient (IQ) is closely linked to WM performance (Johnson et al., 2013), and it is known to be significantly lower in patients with SZ than in healthy controls (Woodberry et al., 2008; Hedman et al., 2013);
- Antipsychotic dose can differentially affect WM performance. Atypical antipsychotics are considered to improve cognition in patients with SZ (Keefe et al., 1999; Weickert and Goldberg, 2005), while typical antipsychotics do not (Bilder et al., 2002);
- Gender may influence WM performance in patients with SZ (Lecardeur et al., 2010);

A Bonferroni adjustment was performed to reduce false positives, with $\alpha = 0.005$.

Finally, publication bias enabled evaluation of the tendency to report only positive results. It was assessed with Egger intercept regression and fail-safe number. The fail-safe number identified the number of

studies with nil effect size that could render p -values superior to alpha ($\alpha = 0.05$) (Egger et al., 1997).

3. Results

3.1. Overall analysis

The literature search, until September 2013, identified 301 articles, and 10 non-overlapping studies met our inclusion criteria (Fig. S1), with a total of 301 patients with SZ and 237 healthy controls. The characteristics of each study are described in Table S1.

Overall mean effect size was $d = 1.07$ for the binding condition (Fig. 1), and $d = 0.82$ for the control condition (Fig. 2). Analyses showed significantly lower performance for both conditions in patients with SZ relative to the controls ($p < 0.001$).

Between-study heterogeneity reached significance for the binding ($Q = 37.73$; $p < 0.001$; $I^2 = 76.14\%$) and control condition ($Q = 41.41$; $p < 0.001$; $I^2 = 78.28\%$). Between-condition heterogeneity was not significant ($Q = 1.49$; $p = 0.22$), with a low level of heterogeneity ($I^2 = 33.1\%$).

There was no publication bias for both conditions. Egger's regression did not reach significance for the binding ($p = 0.26$) and control conditions ($p = 0.92$). For the binding condition, the fail-safe number was 416, which means that 416 studies with no significant difference between patients with SZ and healthy controls were needed to reject the present significant result.

3.2. Moderators

Subgroup comparisons did not reach significance when examining stimuli modalities. Effect size was $d = 0.87$ [0.49 to 1.26] for verbal stimuli, $d = 1.18$ [0.72 to 1.84] for non-verbal stimuli, and between-subgroup heterogeneity was $Q = 0.45$; $p = 0.5$. Effect size was $d = 1.07$ [0.6 to 1.55] for spatial stimuli, and $d = 1.02$ [0.66 to 1.56] for non-spatial stimuli.

For the binding condition, correlations between effect sizes and clinical variables (age, education level, male/female ratio, IQ, atypical antipsychotic medication ratio, medication dose in chlorpromazine equivalent, delay, memory load and duration of stimulus presentation) were not significant (all $p > 0.005$) (Table S2).

4. Discussion

This meta-analysis revealed overall lower performance in patients with SZ than in healthy controls, with no greater deficits for bound information than for discrete information. Our results suggest that there is no specific binding deficit in WM in SZ.

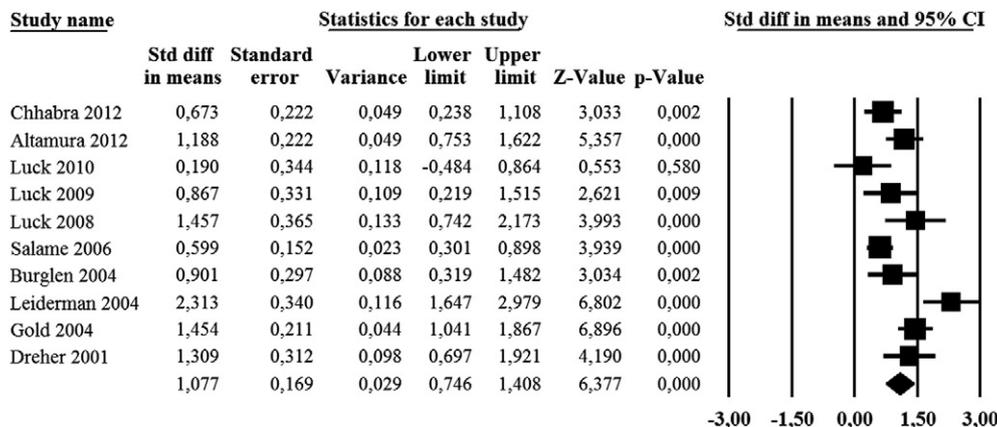


Fig. 1. Meta-analysis of the binding condition in WM tasks. Positive values reflect lower performance in SZ patients relative to healthy controls. CI: Confidence interval.

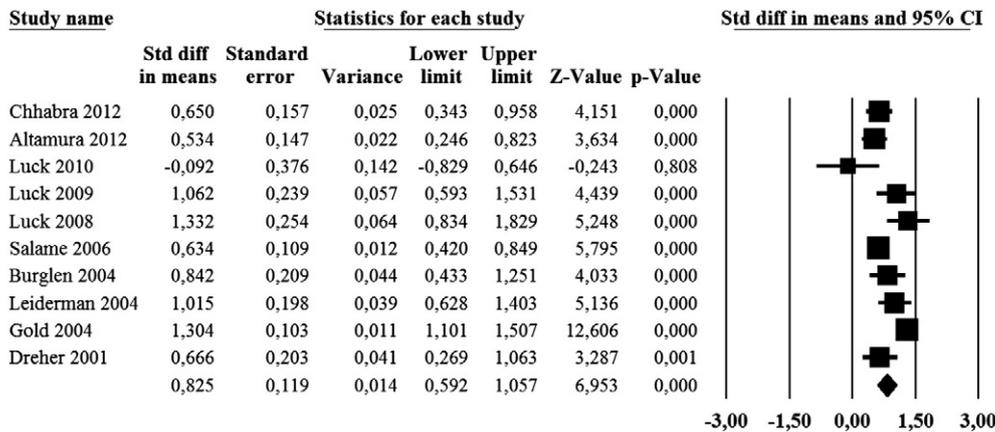


Fig. 2. Meta-analysis of the control condition in WM tasks. Positive values reflect lower performance in SZ patients relative to healthy controls. CI: Confidence interval.

All meta-regressions undertaken to explain heterogeneity gave no significant results. These findings are consistent with correlations in other studies on memory binding; no significant correlations were observed between patients' levels of performance and antipsychotic medication (Burglen et al., 2004; Leiderman and Strejilevich, 2004; Salame et al., 2006; Giersch et al., 2011; Altamura et al., 2013). Subgroup analysis indicated that task modalities did not have any impact on binding deficit, confirming previous similar meta-analyses (Lee and Park, 2005; Forbes et al., 2009). Thus, in the light of our results, socio-demographic and methodological variables might not have an effect on the binding deficit in WM in SZ.

One limitation is the relatively small number of investigations included in this meta-analysis. Thus, the results should be considered with caution, and other studies examining binding in WM should be conducted to improve their reliability. However, the fail-safe number was relatively high, indicating that our results were reliable.

Moreover, we do not exclude the possibility that regressions between effect sizes and moderator variables did not reach significance, given the small number of studies included, and additional works would be necessary to provide robust results. Other factors considered as having an impact on WM in SZ, such as illness onset and duration (Rajji et al., 2009), were reported in a few studies ($n = 1$ and $n = 5$, respectively). Consequently, they could not be included as moderators in our analyses. A systematic report of these clinical data may help to examine their potential impact on binding in WM in SZ patients.

In conclusion, our meta-analysis suggests an unspecific deficit of WM binding in SZ. This is consistent with our previous experimental findings (Luck et al., 2008, 2009, 2010).

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.012>.

Role of the funding source

This study was supported by operating grants from Brain and Behavior Research Foundation (#18917). Dr D. Luck is supported by a salary award from the *Fonds de recherche en santé du Québec* (FRSQ) (#27178).

Contributors

Author DL supervised the study, provided laboratory space and resources for data analyses. Author SG managed the literature searches. Authors SP and SG performed statistical analysis. Author SG wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Conflict of interest

All authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgment

The authors would like to thank the Brain & Behavior Research Foundation for its financial support.

References

- Altamura, M., Padalino, F.A., Mammarella, N., Fairfield, B., Balzotti, A., Di Domenico, A., Frisullo, E., Bellomo, A., 2013. Are all forms of feature binding disturbed in schizophrenia? Evidence from a central vs. peripheral distinction in working memory. *Psychiatry Res.* 209 (1), 9–14.
- Bilder, R.M., Goldman, R.S., Volavka, J., Czobor, P., Hoptman, M., Sheitman, B., Lindenmayer, J.P., Citrome, L., McEvoy, J., Kunz, M., Chakos, M., Cooper, T.B., Horowitz, T.L., Lieberman, J.A., 2002. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am. J. Psychiatry* 159 (6), 1018–1028.
- Borenstein, M., Hedges, L.V., Higgins, J.P., Rothstein, H., 2005. *Comprehensive Meta-Analysis, Version 2*. Biostat, Inc., Englewood, NJ, USA.
- Burglen, F., Marczewski, P., Mitchell, K.J., van der Linden, M., Johnson, M.K., Danion, J.M., Salame, P., 2004. Impaired performance in a working memory binding task in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 125 (3), 247–255.
- Chhabra, S., Badcock, J.C., Maybery, M.T., 2013. Memory binding in clinical and non-clinical psychotic experiences: how does the continuum model fare? *Cogn. Neuropsychiatry* 18 (4), 304–325.
- Cohen, J., 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed. (Name publisher, city, etc.).
- Cooper, H., Hedges, L.V., Valentine, J.C., 2009. *The Handbook of Research Synthesis and Meta-analysis*, 2nd ed. Russel Sage Foundation, New York, (Lawrence Erlbaum Associates, New Jersey).
- Dreher, J.C., Banquet, J.P., Allilaire, J.F., Paillere-Martinot, M.L., Dubois, B., Burnod, Y., 2001. Temporal order and spatial memory in schizophrenia: a parametric study. *Schizophr. Res.* 51 (2–3), 137–147.
- Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M., Minder, C., 1997. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 315 (7109), 629–634.
- Forbes, N.F., Carrick, L.A., McIntosh, A.M., Lawrie, S.M., 2009. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol. Med.* 39 (6), 889–905.
- Giersch, A., van Assche, M., Huron, C., Luck, D., 2011. Visuo-perceptual organization and working memory in patients with schizophrenia. *Neuropsychologia* 49 (3), 435–443.
- Gold, J.M., Wilk, C.M., McMahon, R.P., Buchanan, R.W., Luck, S.J., 2003. Working memory for visual features and conjunctions in schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.* 112 (1), 61–71.
- Gold, J.M., Poet, M.S., Wilk, C.M., Buchanan, R.W., 2004. The family pictures test as a measure of impaired feature binding in schizophrenia. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 26 (4), 511–520.
- Hedman, A.M., van Haren, N.E., van Baal, C.G., Kahn, R.S., Hulshoff Pol, H.E., 2013. IQ change over time in schizophrenia and healthy individuals: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 146 (1–3), 201–208.
- Higgins, J.P., Thompson, S.G., Deeks, J.J., Altman, D.G., 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br. Med. J.* 327 (7414), 557–560.
- Johnson, M.K., McMahon, R.P., Robinson, B.M., Harvey, A.N., Hahn, B., Leonard, C.J., Luck, S.J., Gold, J.M., 2013. The relationship between working memory capacity and broad measures of cognitive ability in healthy adults and people with schizophrenia. *Neuropsychology* 27 (2), 220–229.
- Keefe, R.S., Silva, S.G., Perkins, D.O., Lieberman, J.A., 1999. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 25 (2), 201–222.
- Lecardeur, L., Mendrek, A., Stip, E., 2010. Sexual dimorphism of spatial working memory profiles in schizophrenia. *Cogn. Neuropsychiatry* 15 (4), 397–405.
- Lee, J., Park, S., 2005. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J. Abnorm. Psychol.* 114 (4), 599–611.
- Leiderman, E.A., Strejilevich, S.A., 2004. Visuospatial deficits in schizophrenia: central executive and memory subsystems impairments. *Schizophr. Res.* 68 (2–3), 217–223.
- Luck, D., Foucher, J.R., Offerlin-Meyer, I., Lepage, M., Danion, J.M., 2008. Assessment of single and bound features in a working memory task in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 100 (1–3), 153–160.

- Luck, D., Buchy, L., Lepage, M., Danion, J.M., 2009. Examining the effects of two factors on working memory maintenance of bound information in schizophrenia. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 15 (4), 597–605.
- Luck, D., Danion, J.M., Marrer, C., Pham, B.T., Gounot, D., Foucher, J., 2010. Abnormal medial temporal activity for bound information during working memory maintenance in patients with schizophrenia. *Hippocampus* 20 (8), 936–948.
- Rajji, T.K., Ismail, Z., Mulsant, B.H., 2009. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 195 (4), 286–293.
- Salame, P., Burglen, F., Danion, J.M., 2006. Differential disruptions of working memory components in schizophrenia in an object-location binding task using the suppression paradigm. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 12 (4), 510–518.
- Silver, H., Feldman, P., Bilker, W., Gur, R.C., 2003. Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 160 (10), 1809–1816.
- Stephane, M., Pellizzer, G., 2007. The dynamic architecture of working memory in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 92 (1–3), 160–167.
- Tek, C., Gold, J., Blaxton, T., Wilk, C., McMahon, R.P., Buchanan, R.W., 2002. Visual perceptual and working memory impairments in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 59 (2), 146–153.
- Weickert, T.W., Goldberg, T.E., 2005. First- and second-generation antipsychotic medication and cognitive processing in schizophrenia. *Curr. Psychiatry Rep.* 7 (4), 304–310.
- Woodberry, K.A., Giuliano, A.J., Seidman, L.J., 2008. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am. J. Psychiatry* 165 (5), 579–587.

Annexe 2 : Tableau récapitulatif des moyennes (et écarts-types) des caractéristiques sociodémographiques des sujets témoins en fonction des sous-groupes de QI.

	QI élevé (n = 9)	QI faible (n =9)	test-t	p-value
Âge (année)	34,4 (10,68)	36,89 (7,67)	-0,56	0,58
Niveau d'éducation (année)	15,33 (2,12)	13 (2,65)	2.06	0,056
Statut socio-économique parental	39,17 (22,3)	40,94 (6.56)	-2,8	0,02

n : nombre de participants

Annexe 3 : Tableau récapitulatif des moyennes (et écarts-types) des caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients schizophrènes en fonction des sous-groupes de QI.

	QI élevé (n = 10)	QI faible (n =9)	test-t	p-value
Âge (année)	38,2 (6,48)	34,22 (8,15)	1,18	0,25
Niveau d'éducation (année)	12,9 (2,47)	10,33 (1,12)	2,86	0,01
Statut socio-économique parental	42,95 (13,15)	61,8 (8,04)	-3,71	0,002
PANSS - Négatif	16 (4,14)	15,78 (3,96)	0,12	0,91
PANSS – Positif	15 (2,49)	17,44 (7,02)	-1,03	0,32
PANSS - Général	33,7 (5,21)	36,22 (4,97)	-1,08	0,3
Durée de la maladie (année)	11,87 (8,14)	11,11 (8,46)	0,19	0,85
Dose d'antipsychotiques (CPZ/eq en mg/jour)	293,3 (190,96)	412,5 (214,53)	-1,28	0,22

n : nombre de participants ; CPZ/eq : équivalent de chlorpromazine ;