

ANDRÉE-ANNE LEFÈBVRE

**À LA RECHERCHE D'UN ENDOPHÉNOTYPE DE LA SCHIZOPHRÉNIE :
ÉTUDE DES PROCESSUS MNÉSQUES CHEZ LES INDIVIDUS EN DÉBUT
D'ÉVOLUTION D'UNE PSYCHOSE ET CHEZ LEURS PARENTS NON
ATTEINTS**

Thèse présentée

à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval
dans le cadre du programme de doctorat en psychologie
pour l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)

ÉCOLE DE PSYCHOLOGIE
FACULTÉ DES SCIENCES SOCIALES
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC
2008

Remerciements

La réalisation de cette thèse n'aurait pas été possible sans la collaboration de différents professionnels, collègues et amis ainsi que des membres de ma famille. Je tiens donc à les remercier pour leur présence. Plus spécifiquement, je remercie :

Marc-André Roy, psychiatre clinicien et chercheur, co-directeur de thèse. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir accueillie dans votre équipe de recherche. Merci pour toutes ces opportunités d'apprentissage que vous m'avez offertes. Merci pour vos réflexions qui m'ont permis d'aller plus loin dans ma compréhension de cette maladie. Merci pour votre enthousiasme et votre générosité.

Sébastien Tremblay, professeur de psychologie, directeur de thèse. D'abord, merci d'avoir accepté de vous joindre à nous dans ce projet. Merci pour votre présence constante, votre rigueur et votre expertise. Merci pour vos encouragements.

Caroline Cellard, étudiante au doctorat, collègue et amie. Nous avons travaillé côte à côte pendant toute la réalisation de ce projet, partagé les joies comme les difficultés. J'ai toujours pu compter sur ta présence et ta générosité. Cette thèse n'aurait pas l'ampleur qu'elle a aujourd'hui sans ta collaboration. Notre amitié est la plus belle chose qui aura découlé de tout ce travail. Comme on le dit si bien : « Une chance qu'on s'a ».

Je tiens également à remercier les deux membres de mon comité de thèse, *Karine Morasse* et *Nancie Rouleau*, qui m'ont suivie durant tout le parcours doctoral. Merci d'avoir partagé vos connaissances : vos commentaires et suggestions ont été des sources de stimulation.

Un merci tout particulier à *Catherine Lehoux*, neuropsychologue, qui m'a tout appris du travail de recherche et qui m'a également transmis sa passion.

Amélie Achim, chercheure postdoctoral. Merci d'avoir aussi généreusement partagé tes connaissances avec moi.

J'ai eu la chance d'effectuer mes expérimentations à la Clinique Notre-Dame des Victoires et de bénéficier de l'expertise des professionnels y travaillant. Merci à tous pour votre accueil et votre générosité. Plus particulièrement, merci à :

Chantal Vallières, coordonnatrice de recherche. *Diane Gosselin* et *Hélène Viau*, travailleuses sociales. Merci pour votre implication dans le recrutement des patients et de leurs parents.

Roch-Hugo Bouchard et *Sophie L'Heureux*, psychiatres. Merci de nous avoir accordé de votre temps pour le recrutement des patients ainsi que pour la cotation des échelles cliniques.

Hélène Marcaurette, Rosée Bruneau-Bhérier et Shakti Lanfontan, assistantes de recherche. Merci de m'avoir aidée dans les aspects les plus laborieux de ce travail.

Mélissa Clermont, programmeur-analyste et *Katherine Guérard*, candidate au doctorat en psychologie. Merci pour la programmation des tâches expérimentales. Sans vous, j'aurais été bien désemparée!

Merci également à mes collègues et ami(e)s : *Marie-Claire Doré, Karine Létourneau, Julie Boutin, Isabelle Côté, Rosalie Ouellet, Marie-Josée Marois et Alexandre Sasseville*. Merci pour le partage de vos connaissances, les multiples services rendus et surtout pour cette atmosphère de travail si agréable.

Je ne pourrais oublier tous les *participants* qui ont généreusement accepté de contribuer à ce projet en donnant de leur temps. Tout particulièrement, je remercie les patients et leurs parents qui m'ont permis d'entrevoir leur réalité, leurs enjeux, leurs préoccupations.

Je remercie également le *Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard*, sous la direction du Dr. Michel Maziade, pour avoir mis à ma disposition toutes les ressources nécessaires à la réussite de ce projet. Je remercie tous les professionnels que j'ai eu le plaisir de côtoyer durant ces années : assistantes de recherche, statisticiennes, secrétaires, personnel administratif et soutien informatique. Merci également à *l'École de psychologie* pour leur soutien et leur encadrement.

Merci aux organismes subventionnaires qui m'ont soutenue tout au long de mes études doctorales, le *Fonds de la recherche en santé du Québec* ainsi que la *Fondation de l'Université Laval (Fonds Hydro-Québec)*.

Finalement, je tiens à remercier ma famille. Les mots me manquent pour vous exprimer toute ma gratitude. À mes parents, *Louise et Pierre*, qui m'ont appris la persévérance et dont j'ai toujours senti la fierté. Merci pour votre soutien moral, vos encouragements et votre amour. Merci à mon conjoint *Jonathan* qui était à mes côtés à chaque instant. Je te remercie pour ta compréhension, tes encouragements et ton amour. Je suis choyée d'être si bien entourée.

Avant-propos

Le cœur de la présente thèse comprend deux articles scientifiques. Ces articles ont été rédigés en langue anglaise puisque nous visons une publication dans des journaux scientifiques américains. En effet, le premier article est actuellement en révision au *Psychiatry Research* alors que le second sera prochainement soumis au *Schizophrenia Research*. Quelques résultats supplémentaires sont présentés dans les articles inclus dans la thèse.

La contribution respective des différents co-auteurs est la suivante :

ANDRÉE-ANNE LEFÈBVRE, candidate au doctorat, École de psychologie, Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard : révision de la littérature, choix des tâches expérimentales, réalisation des expérimentations (groupe d'apparentés et leurs participants témoins), analyse des données et interprétation des résultats, rédaction des articles scientifiques.

CAROLINE CELLARD, candidate au doctorat, École de psychologie, Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard : réalisation des expérimentations (groupe de patients et leurs participants témoins), collaboration à la rédaction des articles scientifiques.

SÉBASTIEN TREMBLAY, professeur de psychologie, directeur de thèse : supervision de l'ensemble des travaux, collaboration à la rédaction des articles scientifiques.

MARC-ANDRÉ ROY : psychiatre clinicien et chercheur, co-directeur de thèse : supervision de l'ensemble des travaux, collaboration à la rédaction des articles scientifiques.

AMÉLIE ACHIM : chercheure postdoctoral, Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard : assistance dans l'analyse et l'interprétation des résultats, collaboration à la rédaction du premier article.

NANCIE ROULEAU : révision du premier article.

MICHEL MAZIADÉ : révision du premier article.

Résumé

La présente thèse vise une meilleure caractérisation des processus sous-tendant les déficits de mémoire épisodique présents chez les individus atteints de schizophrénie (SZ) et chez leurs apparentés non atteints afin d'identifier un candidat en tant qu'endophénotype. Les deux études de la thèse sont conduites auprès d'individus en début d'évolution d'une psychose (n=26), de leurs parents non atteints (n=35) ainsi que de groupes témoins (témoins des patients n=26, témoins des parents n=35). La première étude comprend deux tâches expérimentales permettant de distinguer la contribution des processus de remémoration consciente et de familiarité lors d'une tâche de reconnaissance. La première tâche examine la reconnaissance des items et des associations item-contexte alors de la seconde tâche cible les associations item-item. Les résultats révèlent une atteinte mnésique généralisée chez les patients atteints de SZ (familiarité et remémoration consciente), alors que les parents présentent une atteinte sélective de la remémoration consciente. La magnitude du déficit de remémoration consciente est similaire entre les patients SZ et leurs parents et le déficit est indépendant du type d'association (item-contexte ou item-item). La deuxième étude s'intéresse à la capacité à créer des associations en mémoire de travail. À cette fin, une tâche expérimentale a été créée pour évaluer – au sein d'un même paradigme – l'encodage des items individuels et des items combinés et ce, pour différents types d'information contextuelle (séquence, localisation). Les résultats révèlent un déficit généralisé chez les patients SZ, affectant la capacité à mémoriser les items et les associations en mémoire de travail et ce, indépendamment du type de contexte (spatial ou temporel). Par ailleurs, les parents ont une performance similaire à celle des participants témoins. En regard des résultats obtenus dans la thèse, le processus de remémoration consciente pourrait être un candidat potentiel en tant qu'endophénotype de la SZ. Cette thèse a permis de confirmer l'utilité des devis expérimentaux dans la caractérisation des déficits de mémoire épisodique, mais également dans la recherche d'endophénotypes cognitifs.

Table des matières

Avant-propos	iii
Résumé	iv
Chapitre 1 : Introduction	1
Présentation de la problématique	1
La schizophrénie	1
Les déficits neuropsychologiques en schizophrénie.....	3
L'utilité des déficits neuropsychologiques en tant qu'endophénotypes.....	5
L'importance des déficits mnésiques en schizophrénie	7
L'apport des paradigmes de la psychologie cognitive expérimentale.....	10
Les déficits de remémoration consciente en schizophrénie.	10
L'étude du fonctionnement cognitif des apparentés de premier degré non atteints.	14
L'accès à la vulnérabilité génétique.	14
Études neurobiologiques.....	15
Études neuropsychologiques.....	15
Objectifs et hypothèses de la thèse.....	17
Chapitre 2 : Étude des processus de familiarité et de remémoration consciente chez des individus en début d'évolution d'une psychose et chez leurs parents non atteints	20
Abstract.....	22
1. Introduction.....	23
2. Method.....	26
2.1. Participants.....	26
2.2. Clinical measures and IQ estimation.....	27
2.3. Experimental procedure	27
3. Results.....	30
3.1. Item-spatial context association task	30
3.2. Item-item association task	31
3.3. Relationship between recollection and clinical variables.....	33
4. Discussion.....	33
References.....	44

Chapitre 3 : La capacité à former des associations en mémoire de travail : Performance des patients en début d'évolution d'une psychose et de leurs parents non atteints	48
Abstract	50
1. Introduction	51
2. Method.....	53
2.1. Participants.....	53
2.2. Clinical measures and IQ estimation.....	54
2.3. Experimental probe-recall task.....	54
2.4. Classical serial recall tasks.....	56
2.5. Data analysis	56
3. Results	57
3.1. Experimental probe recall task	57
3.2. Classical serial recall tasks	58
4. Discussion	58
References.....	68
Chapitre 4 : Discussion générale	71
Rappel des objectifs, hypothèses et principaux résultats.....	71
Conclusions générales	73
Aspects à considérer lors de l'interprétation des résultats.....	82
Contributions de la thèse.....	84
Conclusion.....	87
Annexe A : Résultats des analyses corrélationnelles	88
Annexe B : Effet de l'âge sur la capacité à mémoriser des associations	92
Références	99

Liste des tableaux

Chapitre 2 : Étude des processus de familiarité et de remémoration consciente chez les individus en début d'évolution d'une psychose et chez leurs parents non atteints.

Table 1. Socio-demographic and clinical characteristics.....	42
Table 2. Means, standard deviations and effect sizes for experimental tasks.....	43

Chapitre 3 : La capacité à former des associations en mémoire de travail : performance des patients en début d'évolution d'une psychose et de leurs parents non atteints.

Table 1. Socio-demographic and clinical characteristics.....	67
--	----

Annexe A : Résultats des analyses corrélationnelles.

Tableau 1. Corrélations entre les variables reflétant la capacité à mémoriser les associations chez les patients atteints de schizophrénie (n=25).....	89
Tableau 2. Corrélations entre les variables reflétant la capacité à mémoriser les associations chez les parents non atteints (n=34)	90
Tableau 3. Corrélations entre les performances des patients atteints de schizophrénie (n=25) et de leurs parents (n=34) sur les variables reflétant la capacité à former des associations en mémoire.....	91

Liste des figures

Chapitre 2: Étude des processus de familiarité et de remémoration consciente chez des individus en début d'évolution d'une psychose et chez leurs parents non atteints.

- Figure 1. Schematic representation of the experimental task assessing item-context associations.....38
- Figure 2. Mean number of correct responses for the three conditions of the experimental task for SZ patients (left panel) and unaffected parents (right panel). 39
- Figure 3. Number of correct responses (hits and correct rejections) for measures of the word pair task for SZ patients (left panel) and unaffected parents (right panel).....40
- Figure 4. Effect sizes in classical neuropsychological tasks (Trandafir et al., 2006) and experimental tasks from the current study for unaffected relatives.....41

Chapitre 3: La capacité à former des associations en mémoire de travail : performance des patients en début d'évolution d'une psychose et de leurs parents non atteints.

- Figure 1. Schematic representation of the experimental task assessing binding in working memory.....64
- Figure 2. Percentage of correct responses for each condition for SZ patients (left panel) and unaffected parents (right panel).....65
- Figure 3. Maximal number of items correctly recall in 50% of trails (span) on Digit Span and Spatial Span tasks for SZ patients (left panel) and unaffected parents (right panel).....66

Annexe B : Effet de l'âge sur la capacité à mémoriser les associations.

- Figure 1. Nombre de réponses correctes pour les variables reflétant la capacité à mémoriser des items et des associations en mémoire épisodique pour les jeunes adultes et les adultes..... 97
- Figure 2. Pourcentage de réponses correctes pour chaque condition de la tâche évaluant les associations en mémoire de travail pour les jeunes adultes et les adultes.....98

Chapitre 1 : Introduction

Présentation de la problématique

La schizophrénie est une psychopathologie à la présentation clinique relativement hétérogène et dont l'étiologie s'avère complexe, résultant de l'interaction entre des facteurs environnementaux et une susceptibilité génétique. L'identification des gènes de vulnérabilité associés à la schizophrénie s'avère donc particulièrement difficile. Une façon de contourner ce problème consiste à utiliser des traits se situant à un niveau intermédiaire entre l'étiologie génétique et les manifestations cliniques de la maladie, c'est-à-dire des endophénotypes. Une abondante littérature témoigne de l'importance des déficits neuropsychologiques chez les individus atteints de schizophrénie et de leur présence sous une forme atténuée chez les apparentés non atteints. Ces déficits pourraient donc être utiles dans l'identification des gènes de vulnérabilité associés à la schizophrénie.

La schizophrénie

La schizophrénie est un syndrome psychiatrique appartenant à la classe des troubles psychotiques, dont le portrait clinique se caractérise par une perte de contact avec la réalité. Au plan biologique, plusieurs anomalies cérébrales, tant structurelles que fonctionnelles, ont été mises en évidence chez les personnes atteintes de schizophrénie (p.ex. réduction du volume cérébral et augmentation du volume ventriculaire, diminution du volume du lobe frontal et de l'hippocampe, absence d'asymétrie cérébrale¹, réduction du nombre d'épines dendritiques des neurones, anomalies de certains neurotransmetteurs tels la dopamine, la sérotonine et le glutamate) (Keshavan, Tandon, Boutros, & Nasrallah, 2008; Pliszka, 2003; Wright et al., 2000). Au plan comportemental, la schizophrénie est principalement caractérisée par des symptômes psychotiques, par une perturbation au plan fonctionnel et par la présence de déficits neuropsychologiques.

Tout d'abord, la schizophrénie se caractérise par la présence de symptômes psychotiques. Traditionnellement, ces symptômes sont subdivisés en trois catégories : les

¹ Les sujets normaux présentent une asymétrie cérébrale, c.à.d. que le lobe frontal droit est plus large que le gauche et le lobe temporal gauche est plus large que le droit.

symptômes positifs (p.ex. hallucinations et délires), les symptômes négatifs (p.ex. apathie, anhédonie, asocialité, pauvreté du discours et émoussement des affects) et les symptômes de désorganisation (p.ex. relâchement associatif, affect inapproprié, comportement bizarre). Cette catégorisation se base sur des analyses factorielles effectuées sur des échelles d'évaluation couvrant une étendue restreinte de phénomènes (Scale of Assessment of Negative Symptoms ; SANS et Scale of Assessment of Positive Symptoms ; SAPS; Andreasen, 1984). Par contre, lorsque les analyses sont effectuées à partir d'un instrument couvrant une plus grande étendue de phénomènes, la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay, Fiszbein, & Opler, 1987), les symptômes tendent à se regrouper selon cinq facteurs : (i) négatif, (ii) hostilité/excitation, (iii) anxiété/dépression, (iv) positif et (v) cognitif (pour exemple voir : Mass, Schoemig, Hitschfeld, Wall, & Haasen, 2000; Lehoux, Gobeil, Lefèbvre, Maziade, & Roy, sous presse).

La schizophrénie s'accompagne également d'une altération du fonctionnement. Selon les critères du DSM-IV (American Psychiatric Association, 1995), un ou plusieurs domaines de fonctionnement tels le travail, les relations interpersonnelles et les soins d'hygiène sont nettement inférieurs au niveau atteint avant le début de la maladie. Le fonctionnement social des individus atteints de schizophrénie est variable. Alors que certaines personnes nécessitent une supervision quotidienne même pour les activités les plus élémentaires (p.ex. hygiène personnelle), d'autres vivent de façon autonome au sein de la communauté.

Finalement, les individus atteints de schizophrénie présentent de nombreux déficits sur le plan neuropsychologique. Ces atteintes neuropsychologiques représentent un aspect central de la maladie et ne peuvent être entièrement expliqués par d'autres facteurs (p.ex. médication, chronicité). De façon générale, les individus schizophrènes ont une performance plus faible que les participants témoins sur les tâches neuropsychologiques, la magnitude des atteintes variant selon les domaines cognitifs évalués (déficit généralisé). Les études s'intéressant à la cognition chez les patients atteints de schizophrénie ont majoritairement utilisé des tâches neuropsychologiques classiques qui, en raison de leur complexité (la performance à ces tâches étant fréquemment multi-déterminée) ne sont que

d'une utilité limitée dans la compréhension des processus sous-tendant ce déficit cognitif généralisé (MacDonald & Carter, 2002). D'une part, différents processus cognitifs indépendants peuvent être atteints chez cette population menant à l'observation d'un déficit généralisé alors que d'autre part, certaines atteintes cognitives sélectives peuvent avoir des répercussions sur une vaste étendue de tests. Cet aspect doit être pris en considération lors de l'interprétation des données de la littérature.

Les déficits neuropsychologiques en schizophrénie

Au moins quatre arguments permettent d'affirmer que les déficits neuropsychologiques sont au cœur de la schizophrénie et ne peuvent s'expliquer entièrement par la chronicité, la symptomatologie ou la médication. Premièrement, les déficits neuropsychologiques ne sont pas causés par la chronicité de la maladie puisqu'ils sont présents chez les individus en premier épisode psychotique (Bilder et al., 2000; Townsend & Norman, 2004). De plus, les études longitudinales tendent à démontrer la stabilité de la performance aux épreuves neuropsychologiques (Heaton et al., 2001; Hoff, Svetina, Shields, Stewart, & DeLisi, 2005; Townsen & Norman, 2004).

Deuxièmement, les déficits neuropsychologiques ne peuvent s'expliquer entièrement par la symptomatologie. En effet, les corrélations entre les mesures neuropsychologiques classiques et la sévérité des symptômes sont modestes (Aleman, Hijman, de Haan, & Kahn., 1999 ; Lucas et al., 2004). De plus, leur changement est peu corrélé. En effet, une étude longitudinale effectuée auprès de patients chroniques conclut qu'une amélioration significative de la symptomatologie, telle que mesurée par la PANSS, ne permet pas de prédire une amélioration des fonctions neuropsychologiques évaluées (fonctions exécutives, attention, mémoire), à l'exception de la vitesse motrice (Hughes et al., 2002). De plus, plusieurs études ont démontré la présence de déficits neuropsychologiques dès la période du prodrome, précédant l'éclosion des symptômes psychotiques francs, et même avant (Brewer et al., 2006; Hambrecht, Lammertink, Klosterkotter, Matuschek, & Pukrop, 2002; Niemi, Suvisaari, Tuulio-Henriksson, & Lonnqvist, 2003).

Troisièmement, les déficits neuropsychologiques ne sont pas uniquement une conséquence du traitement pharmacologique puisqu'ils sont présents chez les individus sans médication (Blanchard & Neale, 1994; Hill, Beers, Kmiec, Keshavan, & Sweeney, 2004; Mohamed, Paulsen, O'Leary, Arndt, & Andreasen, 1999). De plus, une revue de littérature (Weiss, Bilder, & Fleischhacker, 2002) suggère que l'utilisation d'antipsychotiques de seconde génération, de même que l'utilisation d'antipsychotiques conventionnels à faible dose, pourrait avoir un impact favorable sur la cognition des individus psychotiques.

Quatrièmement, certains déficits neuropsychologiques sont présents sous une forme atténuée chez les enfants à risque (c.à.d. dont un parent est atteint de schizophrénie) et chez les apparentés adultes non atteints : les déficits mnésiques étant parmi les atteintes les plus importantes (Kremen et al., 1994; Niemi, Suvisaari, Tuulio-Henriksson, & Lonnqvist, 2003; Sitskoorn, Aleman, Ebisch, Appels, & Kahn, 2004; Snitz, Macdonald, & Carter, 2006). La présence de déficits neuropsychologiques chez les apparentés non atteints souligne donc leur aspect central puisque les principaux facteurs de confusion tels la médication, la chronicité, la toxicité de la maladie et la comorbidité sont absents. Sur la base des quatre arguments présentés, il est donc possible d'affirmer que les déficits neuropsychologiques mis en lumière chez les individus atteints de schizophrénie sont partie intégrante de la maladie et ne constituent pas un épiphénomène.

De nombreuses études ont tenté de préciser la nature et l'amplitude des déficits neuropsychologiques chez les individus atteints de schizophrénie. Une méta-analyse souligne la présence d'un déficit global se traduisant par des niveaux d'atteintes variés sur tous les domaines évalués (Heinrichs & Zakzanis, 1998). Les tests (ou construits) les plus déficitaires sont : les indices globaux de mémoire verbale ($d=1,41$)², les habiletés motrices bilatérales ($d=1,30$), le QI non verbal ($d=1,26$), la vigilance telle qu'évaluée par le Continuous Performance Test (CPT) ($d=1,16$) et la fluidité verbale lexicale ($d=1,15$). D'autre part, les atteintes les moins importantes, mais néanmoins significatives, se situent

² Le « d » correspond à la taille d'effet où la population normale présente une moyenne de 0 et un écart-type de 1. Plus le score s'éloigne de 0, plus la performance est déficitaire.

au niveau des sous-tests Dessins avec blocs ($d=0,46$) et Vocabulaire ($d=0,53$) de la WAIS-R. Les auteurs précisent toutefois que leurs résultats doivent être interprétés dans le contexte d'un continuum de fonctionnement neuropsychologique où les individus seraient atteints selon des niveaux de sévérité différents. Dans le même ordre d'idée, Kremen, Seidman, Faraone, Toomey et Tsuang (2000) observent qu'environ un quart des participants schizophrènes de leur échantillon obtiennent une performance neuropsychologique à l'intérieur des limites de la normale, bien que comme groupe, ils offrent une performance plus faible que celle des participants témoins sur toutes les mesures neuropsychologiques rapportées. La présence d'une performance relativement normale chez certains individus schizophrènes n'exclut cependant pas la possibilité d'un déclin par rapport à ce qui aurait normalement dû être observé en l'absence de la maladie. En effet, selon l'étude de Kremen et al. (2000), les patients ayant une performance neuropsychologique normale semblent avoir des habiletés intellectuelles prémorbides supérieures à celles des participants témoins. De plus, les études de Goldberg et al. (1990, 1995) effectuées auprès de paires de jumeaux discordants pour la schizophrénie suggèrent que, même si les individus affectés par la maladie offrent un rendement adéquat sur plusieurs variables neuropsychologiques, leur performance demeure déficitaire par rapport à leur contrôle idéal, c'est-à-dire leur jumeau non affecté. Il est pertinent de noter qu'un tel patron de résultats fut observé pour chacune des vingt paires de jumeaux. La présence de déficits neuropsychologiques (ou d'une diminution par rapport au niveau prémorbide ou escompté) chez l'ensemble des personnes schizophrènes est donc clairement établie, de même que son lien avec l'autonomie fonctionnelle. En effet, certains déficits au niveau d'habiletés cognitives, plus particulièrement au niveau de la mémoire verbale, peuvent empêcher les individus atteints de schizophrénie d'atteindre un niveau optimal d'adaptation et, de ce fait, constituent des facteurs limitatifs du fonctionnement (Green, 1996; Green, Kern, Braff, & Mintz, 2000).

L'utilité des déficits neuropsychologiques en tant qu'endophénotypes

Dans un premier temps, l'identification d'endophénotypes cognitifs pourrait améliorer la compréhension des mécanismes pathophysiologiques impliqués dans la maladie, en facilitant l'étude des anomalies fonctionnelles sous-tendant ces déficits

cognitifs (Antonova, Sharma, Morris & Kumari, 2004). Dans un deuxième temps, les endophénotypes cognitifs pourraient être utilisés en tant que phénotypes alternatifs dans les études de liaison génétique. Ainsi, il serait plus facile d'étudier la génétique d'un déficit neuropsychologique associé à la schizophrénie que la génétique de la schizophrénie en elle-même. En effet, la maladie résulte de la combinaison de plusieurs facteurs génétiques et non génétiques alors qu'un déficit neuropsychologique spécifique pourrait être associé à un nombre plus restreint de gènes que le syndrome complet, le déficit cognitif étant plus près de l'étiologie génétique du trouble que ne le sont les manifestations cliniques. Les résultats rapportés par Freedman et al. (1997) et Egan et al. (2001) illustrent bien ce point, montrant comment l'utilisation d'endophénotypes pourrait mener à l'identification de gènes de susceptibilité n'ayant pas été identifiés en utilisant le syndrome clinique comme phénotype. Tout d'abord, un lien est établi entre un déficit au P50³ et un gène situé sur le chromosome 15q14 alors que la relation avec ce gène est faible lorsque seul le diagnostic de schizophrénie est utilisé comme phénotype (Freedman et al., 1997). Ensuite, un lien est clairement établi entre le gène COMT (impliqué dans la régulation de la dopamine au niveau préfrontal) et la fréquence d'erreurs persévératives au WCST ainsi qu'avec l'hypofrontalité durant une tâche de mémoire de travail, alors que le COMT est faiblement associé au diagnostic de schizophrénie (Egan et al., 2001).

Ces deux exemples montrent comment l'utilisation d'endophénotypes cognitifs pourrait augmenter la puissance statistique des analyses génétiques et ce, de plusieurs façons. D'abord, les mesures quantitatives (p.ex. performance à une tâche de mémoire épisodique) permettent plus de variabilité que les traits dichotomiques (p.ex. diagnostic de schizophrénie : présent ou absent). Ensuite, certains endophénotypes cognitifs présentent un ratio de prévalence⁴ plus élevé que le diagnostic de schizophrénie. À titre d'exemple, Faraone et al. (1995) ont conclu que la mesure présentant le ratio de prévalence le plus élevé (r.p. = 30) était une mesure composite attentionnelle (CPT, empan numérique et empan visuel); viennent ensuite des mesures du trouble de personnalité schizotypique, des

³ L'inhibition de l'onde positive survenant 50 ms. après un stimulus redondant (P50) représente une sélection dans le traitement de l'information sensorielle survenant à un niveau attentionnel ou pré-attentionnel.

⁴ Le ratio de prévalence est calculé en divisant le taux d'apparentés atteints par le taux d'individus atteints dans la population générale. Par exemple, le ratio de prévalence pour le phénotype de schizophrénie est de 9 (9% d'apparentés atteints / 1% de la population générale).

mesures de déficits neuromoteurs et une mesure de latence au P300⁵, dont les ratios de prévalence varient entre 11 et 15. Finalement, l'utilisation d'endophénotypes cognitifs permettrait une meilleure identification des porteurs sains (c.à.d. des individus porteurs de la vulnérabilité génétique n'ayant pas développé la maladie) et ainsi diminuerait le taux de faux négatifs qui constitue un des obstacles majeurs à la puissance statistique.

En conclusion, les déficits cognitifs semblent être une caractéristique centrale de la schizophrénie et pourraient permettre d'améliorer la compréhension des facteurs en cause dans cette maladie. La mémoire constitue un des domaines cognitifs les plus affectés, tant chez les individus atteints de schizophrénie que chez leurs apparentés non atteints, signalant son potentiel en tant qu'endophénotype. Les mesures de mémoire épisodique donnent les tailles d'effet parmi les plus importantes, tel que décrit plus loin. De plus, le lien avec l'autonomie fonctionnelle a également été établi chez cette population mettant en évidence sa pertinence clinique. En ce sens, une abondante littérature atteste de la magnitude et de l'étendue des déficits mnésiques présents dans cette pathologie et soutient particulièrement l'intérêt de l'étude de la mémoire comme voie d'entrée vers une meilleure compréhension de cette pathologie.

L'importance des déficits mnésiques en schizophrénie

L'étude des déficits mnésiques dans la schizophrénie nécessite une clarification des subdivisions de la mémoire. Traditionnellement, la mémoire est subdivisée en plusieurs sous-systèmes organisés de façon hiérarchique. Une des classifications les plus connues est celle de Squire, Knowlton et Musen (1993). Au haut de la hiérarchie, une distinction est faite entre la mémoire à court terme (MCT)⁶ et la mémoire à long terme (MLT). À son tour, la MLT est subdivisée en mémoire déclarative (explicite), comprenant la mémoire épisodique et la mémoire sémantique et en mémoire non-déclarative (implicite), comprenant entre autres la mémoire procédurale, le conditionnement et le priming. La

⁵ En réponse à un stimulus nouveau (ou pertinent pour la tâche) se présentant dans un ensemble de stimulus semblables, il se produit un changement dans l'activité du cerveau (visible à EEG) environ 300 ms. après la survenu du stimulus. Cette mesure représenterait une mise à niveau de la mémoire de travail et l'attention dirigée.

⁶ Correspond à la mémoire immédiate; réfère également à mémoire de travail, la mémoire primaire ou la mémoire de maintien selon les approches théoriques.

section suivante abordera le fonctionnement de ces sous-systèmes mnésiques chez les individus souffrant de schizophrénie.

La mémoire à court terme (MCT) est le sous-système mnésique permettant de maintenir un nombre limité d'information en mémoire durant une brève période de temps. Les tâches d'empan numérique (Digit Span, WAIS-III) et d'empan spatial (Spatial Span, WMS-III; Blocs de Corsi) sont habituellement utilisées afin d'évaluer la capacité de la MCT. Les études comparant la performance des patients atteints de schizophrénie à celle de participants témoins ont mis en évidence un déficit de MCT tant en modalité verbale (Aleman et al., 1999) que spatiale (Chey et al., 2002; Salame, Danion, Peretti, & Cuervo, 1998).

La mémoire à long terme (MLT) est classiquement subdivisée en mémoire déclarative (explicite) et non-déclarative (implicite). La mémoire déclarative réfère au rappel et à la reconnaissance d'information factuelle alors que la mémoire non-déclarative implique un apprentissage implicite quant à la façon d'effectuer certaines activités motrices, perceptives ou cognitives. De façon générale, les résultats des études sur la schizophrénie mettent en lumière des déficits aux tâches de mémoire déclarative (mémoire épisodique et sémantique) alors que la mémoire non-déclarative (mémoire procédurale et priming) semble généralement préservée (Clare, McKenna, Mortimer, & Baddeley, 1993; Perry, Light, Davis, & Braff, 2000; Danion, Meulemans, Kauffmann-Muller, & Vermaat, 2001; mais voir Schwartz, Howard, Howard, Hovaguimian, & Deusch, 2003).

La mémoire épisodique a reçu une attention particulière dans les études effectuées auprès d'individus atteints de schizophrénie et pour cause, c'est l'un des déficits les plus marqués et les mieux reproduits. En effet, dans la méta-analyse d'Heinrichs et Zakzanis (1998), l'indice global de mémoire verbale est le construit ayant la plus grande taille d'effet ($d=1,41$; 78% des patients sous la médiane); ce dernier comprenant des indices de performance tels le nombre de mots rappelés lors des essais d'apprentissage et le quotient de mémoire verbale (WMS). Ces résultats sont soutenus par une autre méta-analyse, celle d'Aleman, Hijman, De Haan, & Kahn (1999), soulignant l'étendue et la constance du

déficit mnésique puisqu'il se retrouve quel que soit le niveau de support à la récupération (rappel libre, rappel indicé ou reconnaissance), le type de stimulus (verbal ou non verbal) et l'intervalle de rétention (rappel immédiat ou différé). De plus, les variables cliniques telles la prise ou non de médication, la durée de la maladie, le statut du patient, la sévérité de la psychopathologie ainsi que celle des symptômes positifs ne semblent pas influencer la magnitude du déficit mnésique alors qu'il existe une relation significative, mais faible avec la présence de symptômes négatifs. La mise en évidence d'une atteinte de la mémoire épisodique chez des individus schizophrènes ayant une performance normale sur une vaste étendue de tâches cognitives en souligne également l'importance (Palmer et al., 1997). Afin de mieux caractériser la nature du déficit de mémoire épisodique présent chez les individus ayant un diagnostic de schizophrénie, certaines études se sont intéressées aux stades du traitement de l'information en mémoire.

Il est pertinent de distinguer trois stades du traitement de l'information en mémoire soit l'encodage, la consolidation (maintien) et la récupération. Dans un premier temps, il semble que le processus d'encodage soit affecté en schizophrénie, tel que mis en évidence par une diminution de la courbe d'apprentissage⁷ (Aleman et al., 1999). Il est possible que ce déficit d'encodage soit relié à l'utilisation de stratégies inefficaces puisqu'il tend à disparaître lorsque les patients sont orientés vers une stratégie efficace (Bazin & Perruchet, 1996; Ragland et al., 2003). Dans un deuxième temps, la méta-analyse d'Aleman et al. (1999) rapporte des performances similaires pour les rappels immédiat ($d = 1.22$) et différé ($d = 1.20$), appuyant ainsi l'hypothèse d'une relative préservation du processus de consolidation. D'ailleurs, quelques études ont décrit des taux d'oubli similaires entre les individus atteints de schizophrénie et les participants témoins (Braff et al., 1991; Gold et al., 2000; Lewis & Kopelman, 1998; Paulsen et al., 1995; mais voir Bornstein et al., 1990; Calev, 2001; Seidman et al., 1998). Dans un troisième temps, des déficits semblent présents au niveau de la récupération de l'information puisque les individus schizophrènes présentent une performance plus faible aux tâches de rappel qu'aux tâches de reconnaissance et ce, même lorsque ces tâches sont appariées quant à leur niveau de difficulté (Aleman et al., 1999). Des difficultés non négligeables ($d = 0,64$; Aleman et al.,

⁷ La courbe d'apprentissage réfère à l'augmentation du nombre d'items rappelés d'un essai à l'autre.

1999) sont tout de même présentes en condition de reconnaissance, soulevant la question des processus en cause.

L'apport des paradigmes de la psychologie cognitive expérimentale. Les études employant des tâches neuropsychologiques classiques ont été d'une grande utilité pour établir l'étendue des atteintes cognitives en schizophrénie, quantifier leur sévérité et documenter leur impact sur le fonctionnement (MacDonald & Carter, 2002). Cependant, plusieurs auteurs croient qu'il est maintenant nécessaire de se tourner vers les paradigmes issus de la psychologie cognitive expérimentale afin de raffiner la compréhension de l'architecture cognitive des individus atteints de schizophrénie et lors de la recherche d'endophénotypes cognitifs (pour une discussion voir : Lefèbvre, Cellard, Tremblay & Roy, 2006 ; Luck & Gold, 2008 ; MacDonald & Carter, 2002 ; Strauss & Summerfelt, 2003). La psychologie cognitive expérimentale s'appuie sur les théories du fonctionnement cognitif normal afin de développer des tâches expérimentales permettant de tester des hypothèses à propos des processus cognitifs spécifiques sous-tendant la performance observée. C'est cette approche qui sera préconisée dans la présente thèse afin d'étudier les processus sous-tendant la performance à une tâche de reconnaissance.

Les déficits de remémoration consciente en schizophrénie. Deux approches théoriques s'opposent concernant les processus en jeu au moment de la récupération en mémoire. La première approche (*dual-process theories*) postule que deux processus qualitativement différents peuvent être sollicités, soit la remémoration consciente et le sentiment de familiarité⁸ (p.ex. Atkinson, 1973; Jacoby, 1991; Mandler, 1991; Tulving, 1985; Yonelinas, 1994). Ces processus sont parfois décrits comme reflétant respectivement les aspects contrôlé et automatique de la mémoire (Yonelinas, 2002). En effet, le sentiment de familiarité est un processus rapide et automatique permettant de juger si un item a été étudié récemment ou non, alors que la remémoration consciente est un processus de recherche contrôlé, et donc plus lent, menant à la remémoration de l'épisode original

⁸ Un débat est présent dans la littérature concernant l'indépendance ou l'exclusivité des processus de familiarité et de remémoration consciente. L'hypothèse de l'indépendance reconnaît un certain chevauchement entre ces processus, chevauchement qui est nié par l'hypothèse de l'exclusivité. Les résultats des études tendent à appuyer l'hypothèse de l'indépendance (Kazes et al., 1999).

(Kelley & Jacoby, 2000). La deuxième approche (*single-process theories, signal-detection theories*) affirme que seul le processus de familiarité est nécessaire et que les items présentés lors d'une tâche de reconnaissance seront évalués en fonction de la force de leur trace mnésique (forte familiarité = items déjà présentés, faible familiarité = nouveaux items; pour exemple voir Dunn, 2004). Actuellement, l'approche dualiste prédomine dans la littérature puisqu'elle permet d'expliquer les multiples dissociations observées au plan expérimental (pour une discussion, voir Diana, Reder, Arndt, & Park, 2006; Yonelinas, 2002). Par exemple, la remémoration consciente est plus sensible que la familiarité à certaines manipulations expérimentales telles la division de l'attention (Craik, Govoni, Naveh-Benjamin, & Anderson, 1996) ou l'encodage sémantique (Gardiner, Java, Richardson-Klavehn, 1996; Yonelinas, 2001), mais moins sensible que la familiarité aux changements dans les critères de réponse (Yonelinas, 1996; 2001) et aux changements dans les caractéristiques perceptives des stimuli (Gregg & Gardiner, 1994; Rajaram, 1996). L'une des méthodes les plus utilisées pour estimer la contribution des processus de familiarité et de remémoration consciente est la procédure « je me rappelle / je sais » (*Remember-Know*; Tulving, 1985) où il est demandé au participant d'identifier l'état de conscience (autonoétique / remémoration consciente ou noétique / familiarité) associé à la reconnaissance d'un item.⁹ Les résultats de Huron et al. (1995) laissent croire que le déficit de reconnaissance retrouvé chez les individus schizophrènes serait causé par un déficit au niveau de la remémoration consciente (c.à.d. un faible taux de réponses « je me rappelle ») puisque le nombre de réponses basées sur le sentiment de familiarité (c.à.d. réponses « je sais ») ne diffère pas du groupe contrôle. Une des limites de la procédure « je me rappelle / je sais » est qu'elle repose entièrement sur la capacité du participant à identifier l'état de conscience associé à la reconnaissance d'un item. Un autre courant méthodologique, employant les tâches de reconnaissance associative et de reconnaissance d'items, permet de dissocier les processus de remémoration consciente et de familiarité sans avoir recours à l'évaluation subjective du participant.

⁹ Certains chercheurs ne croient pas que cette procédure permette de dissocier les processus en jeu lors de la récupération (voir Donaldson, 1996).

Les tâches de reconnaissance associative requièrent du participant qu'il porte un jugement sur la co-occurrence de différents éléments (p.ex. est-ce que ces deux mots étaient présentés ensemble durant la phase d'étude ?) ou de différents aspects d'un événement (p.ex. est-ce que le mot était présenté par une voix d'homme ou de femme ?). Les tâches de reconnaissance associative reposent entièrement sur la remémoration consciente puisque tous les éléments présentés ont été étudiés récemment (donc sont familiers) et que seule la relation peut être jugée comme nouvelle (jamais étudiée) ou ancienne (déjà étudiée). Par ailleurs, les tâches de reconnaissance d'items (c.à.d. reconnaître si un item a été présenté antérieurement ou non) se basent à la fois sur la remémoration consciente et sur le sentiment de familiarité puisque seuls les items déjà présentés déclenchent un sentiment de familiarité. Les résultats de méta-analyses (Achim & Lepage, 2005 ; Pelletier et al., 2005) démontrent que les deux processus sont atteints chez les individus souffrant de schizophrénie. L'altération du processus de remémoration consciente en schizophrénie est mise en évidence dans de nombreux contextes expérimentaux dont la reconnaissance de paires d'items (Danion, Rizzo, & Bruant, 1999; Lepage et al., 2006; Waters, Maybery, Badcock, & Michie, 2004; Russell, Bannatyne, & Smith, 1975; Guillaume et al., 2007), l'association avec un contexte spatial (Rizzo, Danion, van der Linden, Grangé, & Rohmer, 1996), l'association avec un contexte temporel (Doré, Caza, Gingras, & Rouleau, 2007; Elvevag, Egan, & Goldberg, 2000; Rizzo, Danion, van der Linden, & Grangé, 1996) et la reconnaissance de la source des informations (Danion, et al., 1999; Doré et al., 2007; Keefe, Arnold, Bayen, McEvoy, & Wilson, 2002; Waters, Badcock, & Maybery, 2006).

Les résultats obtenus en imagerie fonctionnelle permettent de mieux comprendre les structures cérébrales mises à contribution lors de la réalisation de tâches mnésiques et ainsi identifier certaines des anomalies neurobiologiques en cause en schizophrénie. Tout d'abord, les résultats d'études d'imagerie fonctionnelle auprès de sujets en santé ont permis d'établir que certaines régions cérébrales spécifiques sous-tendent les processus de remémoration consciente et de familiarité. En effet, l'hippocampe serait une structure cruciale pour la formation des associations et le rappel de détails épisodiques (remémoration consciente) alors que les cortex périrhinaux et parahippocampiques seraient davantage reliés au processus de familiarité (Davachi, 2006; Rugg & Yonelinas, 2003).

Ensuite, une étude d'imagerie fonctionnelle effectuée auprès d'individus atteints de schizophrénie a mis en évidence d'une part, une diminution de l'activation dans les régions cérébrales impliquées dans le processus de remémoration consciente et d'autre part, une augmentation de l'activation dans les régions associées au processus de familiarité (Achim & Lepage, 2005).

La présente thèse présente deux aspects novateurs par rapport à la littérature actuelle sur l'étude des processus de remémoration consciente et de familiarité chez les individus atteints de schizophrénie. D'abord, bien que le déficit de remémoration consciente chez les personnes schizophrènes soit clairement établi dans la littérature, la source de ce déficit demeure mal définie. L'un des mécanismes essentiels à la création d'un souvenir épisodique est le *binding*, c'est-à-dire l'association du contenu du souvenir (« quoi ») avec son contexte (p.ex. information spatiale et temporelle, source, détail perceptuel). Ce processus prend place à plusieurs stades du traitement de l'information (Roskies, 1999). Au niveau de la mémoire de travail, le processus de *binding* permet d'associer les items en sous-groupes (« *chunks* ») et les sous-groupes en épisodes (Rossi-Arnaud et al., 2006). L'étude de la capacité à former des associations en mémoire de travail apparaît donc un élément important dans la compréhension des mécanismes sous-tendant le déficit de remémoration consciente et sera exploré au chapitre 3 de la présente thèse. Ensuite, il est difficile de déterminer dans quelle mesure certaines variables telles la médication, la durée de la maladie, la sévérité de la psychopathologie, la symptomatologie ou encore la comorbidité, peuvent avoir un effet sur la performance à une tâche de reconnaissance associative évaluant la remémoration consciente. Bien que ces variables, à l'exception des symptômes négatifs, ne seraient pas reliées à la performance aux tâches classiques de mémoire épisodique (Aleman et al., 1999), leur lien avec la performance à une tâche de reconnaissance associative est encore peu étudié. En ce sens, l'étude du fonctionnement mnésique des apparentés de premier degré non atteints, préconisée dans la présente thèse, constitue une approche complémentaire à l'étude des individus schizophrènes puisqu'elle permet de contrôler l'impact de ces facteurs sur les résultats.

L'étude du fonctionnement cognitif des apparentés de premier degré non atteints.

L'accès à la vulnérabilité génétique. En premier lieu, l'étude des apparentés de premier degré non atteints constitue une méthodologie valable puisque les études familiales et les études de jumeaux ont établi la composante héréditaire de la schizophrénie. En effet, le risque de développer la schizophrénie est plus élevé chez les individus ayant un lien de parenté avec un individu atteint (environ 9% chez les apparentés de premier degré, 6% chez ceux du deuxième degré et 2% chez ceux du troisième degré) que dans la population générale (1%) (Tsuang, Stone, & Faraone, 2001). De plus, les études de jumeaux appuient l'étiologie génétique en démontrant que le risque de développer la maladie est plus élevé (55%) chez les jumeaux monozygotes (jumeaux génétiquement identiques) comparativement au risque observé chez les jumeaux dizygotes (10%) qui partagent seulement 50% de leurs gènes avec le jumeau atteint (Tsuang et al., 2001). L'héritabilité¹⁰ de la schizophrénie, telle que quantifiée à partir des études de jumeaux et des études d'adoption, se situerait entre 80% et 86% (Sullivan, Kendler, & Neale, 2003; Tsuang et al., 2001). Ces résultats soulignent la part importante des facteurs génétiques dans l'étiologie de la schizophrénie. L'étude des apparentés non atteints permettrait donc d'avoir accès à la vulnérabilité génétique sans les facteurs de confusion associés à la maladie elle-même.

En deuxième lieu, les déficits neuropsychologiques retrouvés chez les apparentés de premier degré non atteints semblent refléter la vulnérabilité génétique à la maladie et ce, de deux façons. Tout d'abord, les apparentés non atteints semblent présenter des déficits cognitifs plus subtils mais qualitativement similaires à ceux des individus schizophrènes (Kremen et al., 1994; Sitskoorn, Aleman, Ebisch, Appels, & Kahn, 2004; Snitz, Macdonald, & Carter, 2006). Ensuite, les déficits cognitifs sont plus importants chez les apparentés ayant deux ou plusieurs membres affectés dans leur famille comparativement aux apparentés en ayant un seul (Faraone et al., 2000; Tuulio-Henriksson et al., 2003; Tsuang et al., 2006). Les études s'intéressant aux apparentés non atteints ont mis en évidence des anomalies tant au niveau neurobiologique que neuropsychologique.

¹⁰ L'héritabilité correspond à la proportion des différences entre les individus d'une population s'expliquant par des facteurs génétiques.

Études neurobiologiques. Certaines anomalies structurales, fonctionnelles et moléculaires semblent présentes chez les apparentés non atteints. Actuellement, la littérature sur le sujet comprend un petit nombre d'études, mais certains résultats apparaissent bien reproduits tels : (i) la réduction du volume thalamique ; (ii) l'élargissement du troisième ventricule ; (iii) la réduction du volume de l'hippocampe ; (iv) la réduction du volume de la matière grise (Boos, Aleman, Cahn, Pol, & Kahn, 2007; Seidman, Wencel, McDonald, Murray, & Tsuang, 2004).

Études neuropsychologiques. Peu d'études se sont intéressées aux habiletés intellectuelles générales des apparentés non atteints. La majorité d'entre elles n'observent pas de différence significative entre le groupe d'apparentés et le groupe témoin au plan du QI estimé (Harris et al., 1996; Jones, Cardno, Sanders, Owen, & Williams, 2001; Laurent et al., 2000, 2001; Touloupoulou, Rabe-Hesketh, King, Murray, & Morris, 2003). Seuls les apparentés ayant deux ou plusieurs membres de leur famille atteints de schizophrénie diffèrent des participants témoins quant aux habiletés intellectuelles générales (Faraone et al., 2000). En somme, il est peu probable que les déficits neuropsychologiques retrouvés chez les apparentés non atteints soient la conséquence d'habiletés intellectuelles générales inférieures à celles des participants témoins.

En ce qui concerne les différentes fonctions neuropsychologiques, les déficits observés chez les apparentés non atteints semblent qualitativement similaires à ceux relevés chez les patients. Une première méta-analyse sur le sujet (Sitskoorn et al., 2004) se basait sur les résultats de 37 études totalisant 1639 apparentés et 1380 participants témoins. Les différences les plus importantes entre les apparentés et les participants témoins étaient mises en évidence aux tâches de mémoire verbale ($d = 0.54$) ainsi qu'au Trail Making Test B ($d = 0.51$). Une deuxième méta-analyse (Snitz et al., 2006), conduite sur un plus large échantillon (58 études), a comparé la performance des apparentés ($n = 2872$) à celle de participants témoins ($n = 2457$) sur une vaste étendue de tests et de variables cognitives. Les versions les plus complexes du Continuous Performance Test (CPT-AX, CPT-IP), certaines épreuves exécutives (Stroop, Trail B), les épreuves de mémoire verbale (Paired Verbal Associates; Logical Memory I; Auditory Verbal Learning Tests) ainsi que les

épreuves de copie de figures (Benton Visual Retention Test, Rey-Osterrieth Complex Figure Test et Reproduction visuelle du WMS) présentent les tailles d'effet les plus importantes ($0.41 < d < 0.68$). Bref, les sphères cognitives les plus atteintes en schizophrénie (mémoire, attention et fonctions exécutives) sont également altérées, mais de façon moindre chez les apparentés.

Certaines études ont tenté d'aller plus loin dans la compréhension des déficits neuropsychologiques présents chez les apparentés non atteints en examinant si des caractéristiques telles que l'âge et le sexe ont une influence sur la performance des apparentés. Par exemple, les résultats d'une étude pilote réalisée par Faraone et al. (1996) soulignent que des 11 mesures qui distinguent les apparentés des participants témoins dans l'échantillon de 60 ans et moins, aucune ne demeure significative dans l'échantillon de 60 ans et plus. Une autre étude a démontré que les apparentés de sexe féminin tendent à présenter plus de déficits cognitifs que les apparentés de sexe masculin, plus particulièrement aux mesures de mémoire déclarative verbale et d'attention auditive (Kremen et al., 1997). Ces résultats concordent avec l'hypothèse d'un seuil de déclenchement de la maladie plus élevé chez les femmes comparativement aux hommes (Faraone et al., 2000). En effet, il est possible que les hommes présentant des déficits neuropsychologiques soient plus enclins à développer la maladie et seraient ainsi exclus du groupe d'apparentés non atteints. Au contraire, les femmes pourraient présenter des déficits neuropsychologiques plus importants que les hommes sans pour autant développer la maladie, ce qui ferait en sorte qu'elles demeureraient incluses dans le groupe d'apparentés non atteints.

Il est important de souligner que plusieurs des études s'intéressant au fonctionnement neuropsychologique des apparentés non atteints présentent des lacunes quant à la sélection des participants. En ce sens, Snitz et al. (2006) ont identifié trois biais méthodologiques augmentant de façon artificielle les différences entre les groupes : i) le non-appariement pour l'âge, ii) le non-appariement pour le niveau de scolarité et iii) les critères d'exclusion psychiatrique plus stricts pour les participants témoins que pour les apparentés. Considérant ce dernier point, il est fréquent que les participants témoins

présentant une quelconque psychopathologie soient exclus des études alors que seuls les apparentés présentant un trouble psychotique le sont. Dans le cas où une différence significative serait mise en évidence entre le groupe témoin et les apparentés, il serait difficile de déterminer si cette différence est attribuable à la vulnérabilité génétique à la schizophrénie présente chez les apparentés ou à l'absence de toute psychopathologie chez le groupe témoin (pour une discussion sur le sujet, voir Schwartz & Link, 1989). Par ailleurs, le type d'apparentés inclus dans l'étude (p.ex. parents, enfants, fratrie) ou la présence de trouble de personnalité schizotypique ou de symptômes de cet ordre ne semble pas avoir d'influence significative sur la magnitude des différences entre apparentés et participants témoins (Snitz et al., 2006).

Bref, la littérature atteste de la présence de certains déficits neuropsychologiques chez les apparentés de premier degré non atteints, ces déficits pouvant être considérés comme des endophénotypes de la schizophrénie, c'est-à-dire des phénomènes se situant à un niveau intermédiaire entre l'étiologie génétique et les manifestations cliniques de la maladie.

Objectifs et hypothèses de la thèse

La présence d'un déficit au niveau de la remémoration consciente est clairement démontrée chez les patients schizophrènes, tel qu'exposé précédemment. L'étude de l'agrégation familiale du déficit de remémoration consciente constitue une première étape dans la démonstration d'une influence génétique.

Le premier objectif de la thèse (chapitre 2) est donc d'établir la présence d'un déficit de remémoration consciente chez les individus en début d'évolution d'une psychose ainsi que chez leurs parents non atteints. Deux tâches expérimentales ont été conçues à cette fin. La première combine les tâches de reconnaissance d'items (mots) et de reconnaissance associative (mot-localisation) afin de distinguer les processus de familiarité et de remémoration consciente. La seconde tâche expérimentale examine les associations inter-items (paire de mots) et emploie différents indices de performance reflétant les

processus de remémoration consciente et de familiarité. Ces tâches requièrent toutes deux de poser un jugement sur de l'information provenant d'une source externe (« external source memory », Johnson, Hashtroudi, & Lindsay, 1993) et elles ont permis de mettre en évidence des atteintes de la remémoration consciente chez des populations reconnues pour présenter une atteinte de la mémoire épisodique (Rizzo et al., 1996 ; Gallo, Sullivan, Daffner, Schacter, & Budson, 2004). Dans un premier temps, une performance plus faible chez les individus atteints de schizophrénie comparativement à leurs participants témoins est attendue aux tâches / indices reflétant les processus de remémoration consciente et de familiarité. En effet, les deux processus semblent affectés chez la population schizophrène (Achim & Lepage, 2003; Pelletier et al., 2005). Dans un deuxième temps, une altération du processus de remémoration consciente est également attendue chez les apparentés non atteints, mais d'une sévérité moindre que ce qui est observé chez les patients. Selon l'approche dualiste (*dual-process models*), le processus de familiarité pourrait être préservé chez les apparentés et ce, en dépit d'une atteinte de la remémoration consciente.

Le second objectif de la thèse (chapitre 3) est de mieux comprendre les mécanismes sous-tendant les difficultés de mémoire épisodique chez les individus atteints d'une psychose en début d'évolution et chez leurs apparentés non atteints. En raison de la fonction de *binding* attribuée à la mémoire de travail, le déficit de mémoire épisodique décrit chez les individus schizophrènes et leurs apparentés pourrait être relié à une difficulté à créer une représentation unifiée en mémoire de travail. La plus récente conceptualisation de la mémoire de travail inclut une composante de mémoire tampon épisodique (« buffer épisodique ») qui a pour principale fonction d'associer l'information provenant de différentes sources afin de créer un épisode unifié et cohérent (Baddeley, 2000). Cette composante serait étroitement reliée à la mémoire épisodique à long terme. La mise en parallèle des résultats obtenus aux tâches associatives en mémoire à long terme (chapitre 2) et en mémoire de travail (chapitre 3) sera informative en regard des mécanismes sous-tendant le déficit de mémoire épisodique décrit chez les individus atteints de schizophrénie et chez leurs apparentés. Dans la présente thèse, l'étude de la formation de représentations épisodiques en mémoire de travail s'effectuera par le biais d'une tâche expérimentale. Cette tâche est conçue spécifiquement pour évaluer – au sein d'un même paradigme – l'encodage

des items individuels et des items combinés et ce, pour différents types d'information contextuelle (séquence, localisation). Deux tâches classiques de mémoire de travail, soit l'empan numérique (WAIS-III) et l'empan spatial (WMS-III) seront également incluses afin de comparer la magnitude des déficits observés à ceux obtenus avec la tâche expérimentale. Dans un premier temps, une performance plus faible des individus atteints de schizophrénie, comparativement à leurs témoins, est attendue à la fois pour l'encodage des items individuels et des associations. En effet, les résultats d'études antérieures utilisant tant des tâches de mémoire à long terme (Achim & Lepage, 2003; Pelletier et al., 2005) que de mémoire de travail (Burglen et al., 2004; Dreher et al., 2001) ont démontré une atteinte affectant ces deux composantes chez les individus atteints de schizophrénie. Dans un deuxième temps, une atteinte sélective au niveau de l'encodage des associations est attendue chez les apparentés non atteints en raison des résultats obtenus avec les tâches de mémoire à long terme (Brunelin et al., 2007).

Une meilleure compréhension des processus sous-tendant le déficit de remémoration consciente en schizophrénie pourrait avoir des implications à la fois sur les plans théoriques et cliniques. D'abord, ces données obtenues auprès d'une population clinique pourront nous renseigner sur le fonctionnement normal de la mémoire. Ensuite, une compréhension approfondie des processus en cause permettra de concevoir des programmes de remédiation cognitive ciblant des processus mnésiques spécifiques.

Étude des processus de familiarité et de remémoration consciente chez des individus en début d'évolution d'une psychose et chez leurs parents non atteints.

Résumé

Les déficits de mémoire épisodique sont présents à la fois chez les individus atteints de schizophrénie (SZ) et chez leurs apparentés non atteints et peuvent représenter un indice de la vulnérabilité génétique à la SZ. La présente étude, conduite auprès de patients SZ et de leurs parents non atteints, utilise des tâches expérimentales spécifiquement conçues afin de dissocier la contribution des processus de familiarité et de remémoration consciente au niveau de la mémoire épisodique. La performance des patients SZ (n=26) et celle de leurs parents non atteints (n=35) est comparée à celle de groupes témoins appariés (témoins des patients n=26, témoins des parents n=35) sur deux tâches évaluant les processus de familiarité et de remémoration consciente. La première tâche est conçue afin d'examiner la reconnaissance d'items ainsi que la mémoire des associations item-localisation alors que la seconde tâche cible les associations item-item. Les résultats révèlent un déficit mnésique généralisé chez les patients SZ, affectant les processus de familiarité et de remémoration consciente, alors que chez les parents non atteints le déficit se limite au processus de remémoration consciente. La présente étude souligne donc des similitudes, mais également des différences dans la source potentielle du déficit de mémoire épisodique décrit chez les patients SZ et leurs parents non atteints et suggère que le processus de remémoration consciente pourrait représenter un endophénotype potentiel de la SZ. Les résultats démontrent également que l'utilisation de tâches expérimentales peut représenter une avenue prometteuse dans la recherche d'endophénotype cognitif.

Familiarity and recollection processes in patients with recent-onset schizophrenia and their
unaffected parents

Andrée-Anne Lefèbvre ^{a,b*}, Caroline Cellard ^{a,b}, Sébastien Tremblay ^{a,b}, Amélie Achim ^a,
Nancie Rouleau ^{a,b}, Michel Maziade ^a, & Marc-André Roy ^a

^a Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard, Québec, Québec, Canada

^b École de Psychologie, Université Laval, Québec, Québec, Canada

Correspondence:

Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard, F-4500

Québec, Québec, Canada, G1J 2G3

Tel. +(418) 663-5741 Ext. 4762

Fax +(418) 663-9540

Email: andree-anne.lefebvre@crulrg.ulaval.ca

Abstract

Episodic memory deficits are present in patients with schizophrenia (SZ) and their unaffected relatives and could be considered as a cognitive indicator of genetic vulnerability to SZ. The present study, involving patients with SZ as well as their parents, used experimental tasks specifically designed to disentangle the contribution of familiarity and recollection processes to episodic memory. The performance of patients with SZ (n=26) and their unaffected parents (n=35) was compared to that of healthy control groups matched on socio-demographic variables (controls of patients, n=26; controls of parents, n=35) on two memory tasks assessing recollection and familiarity. The first task was designed to investigate item recognition and memory for item-spatial context associations whereas the second targeted item-item associations. The results revealed an overall episodic memory deficit in patients with SZ, encompassing both familiarity and recollection, while unaffected parents showed a dysfunction restricted to the recollection process. Our study highlights differences and similarities in the source of the episodic memory deficit found in patients with SZ and their unaffected parents and suggests that recollection could act as a cognitive endophenotype of SZ. The results also suggest that use of experimental tasks represents a promising alternative method in the search of cognitive endophenotypes to SZ.

Key words: Episodic Memory, Binding, Endophenotype, Relatives, Genetic epidemiology.

1. Introduction

The identification of susceptibility genes to schizophrenia (SZ) has been complicated by the role of environmental factors, the genetic heterogeneity of SZ and its polygenic transmission. Endophenotypes, which are defined as measurable traits related to an illness (e.g. biochemical, neuroanatomical, or cognitive), can be helpful in identifying susceptibility genes because they are thought to possess a simpler genetic etiology than SZ (Cannon, 2005). According to the Consortium on the Genetics of Schizophrenia, the key cognitive functions of attention, working memory and episodic memory meet the criteria for selecting an endophenotype (Gur et al., 2007; see Gottesman and Gould, 2003 for criteria). Among these potential candidate endophenotypes, episodic memory – memory for personally experienced events that are embedded in a particular spatial and temporal context (see Tulving, 1985) – may be particularly promising because it is the cognitive process that is most impaired both in patients with SZ (Saykin et al., 1991; Heinrichs and Zakzanis, 1998) and in their unaffected relatives (Sitskoorn et al., 2004; Maziade et al., 2008).

Episodic memory can be assessed via recall or recognition tasks, both of which comprise an encoding phase but differ on the level of support provided at retrieval. There are two well-established theories of recognition. First, the dual-process model holds that performance on recognition tasks reflects two distinct processes, namely recollection and familiarity (Atkinson, 1973; Tulving, 1985; Jacoby, 1991; Mandler, 1991; Yonelinas, 1994). *Recollection* refers to the retrieval of specific information about an event while *familiarity* reflects an appraisal of perceptual similarity with something previously encountered. For example, familiarity would support the recognition of someone previously met but without conscious recollection it is not possible to know who this person is, and when and where this person was met. In an experimental context, recollection is assumed to support recall in addition of recognition judgment about the association between different elements (e.g. item-item associations), different aspects of an event (e.g. item-temporal, spatial or physical context associations) or reality monitoring (i.e. attribution of a memory to an internal source – himself – or an external source – someone else –). In contrast, familiarity is

sufficient to judge whether the target information was previously encountered. Familiarity seems to be an automatic memory process requiring less cognitive resource than recollection and individuals would resort to familiarity as a backup process whenever recollection fails (see Yonelinas, 1994). The alternative view, referred to as the signal detection model, states that recognition memory is based on the strength of a memory signal in relation to a decision criterion. Whereas an earlier version of this model stated that familiarity is sufficient to judge about the previous occurrence of a stimulus (high-threshold theory) a more recent version holds that the memory strength consists of the additive combination of familiarity and recollection (unequal-variance signal-detection model-UVSD; see Wixted, 2007 for a discussion). Whereas the UVSD model seems to adequately predict performance on many circumstances, a considerable body of evidence demonstrates that familiarity and recollection are differentially affected by some experimental manipulations supporting the assumption that these processes are distinct and dissociable (for a discussion see Yonelinas, 2002; Diana et al., 2006).

Huron and his collaborators (Huron et al., 1995) were among the first to experimentally investigate recollection and familiarity processes in SZ using the remembered-know procedure designed by Tulving (1985). Typically, participants are required to give a “remember” response when recognition is accompanied by a rich memory representation (e.g. including spatial, temporal, perceptual or affective information). Alternatively, participants give a “know” response if recognition is based on a “feeling-of-knowing” state, without recollection. A majority of the studies using this paradigm show that impaired recognition performance in patients with SZ was associated with a reduced level of “remember” responses, and therefore that performance was largely based on familiarity (Huron et al., 1995, Danion et al., 1999; van Erp et al., 2008, for a discussion see Danion et al., 2007). Item and associative recognition tasks are also commonly used in combination to circumscribe the defective processes underlying episodic memory deficits (familiarity and/or recollection). For example, an *item recognition task* requires distinguishing between old items (items previously studied) and new items (items never previously studied). In such a task, recollection will lead to correctly recognizing the old items but familiarity can also be useful because only the old items are familiar. An *associative recognition task* requires distinguishing between intact and rearranged

associations. Here, all the items are familiar so the judgment about the association can only be based on recollection. In sum, associative recognition can only be supported by recollection whereas both processes can be useful for item recognition. Thus, a lower performance on both item and associative recognition tasks would suggest that recollection as well as familiarity processes are affected in SZ while a deficit limited to the associative recognition task would indicate a selective impairment of the recollection process. Meta-analyses of studies of recognition memory (item and associative recognition tasks) revealed that people with SZ have impaired performance on both tasks (Achim and Lepage, 2003; Pelletier et al., 2005). The recollection deficit could be a potential endophenotype of SZ as it was found in adolescents with psychosis, in prepsychotic patients, in remitted and acutely ill patients (with and without auditory hallucinations) but also in unaffected first-degree relatives (Bartok et al., 2005; Waters et al., 2006; Brunelin et al., 2007; Doré et al., 2007). In accordance with many studies on memory function in unaffected relatives, the performance of relatives on the task tapping the recollection process is intermediate between that of healthy controls and that of patients with SZ (Whyte et al., 2005; Trandafir et al., 2006).

The study of memory processes is also clinically relevant. In fact, some authors suggested that positive symptoms such as hallucinations and delusions could be related to recollection deficit as manifested by a tendency to wrongly attributed self-generated events (acts, thoughts) to an external source (Bentall et al., 1991; Frith, 1992). In that line of ideas, there is evidence of an association between auditory hallucinations and lower performance on recognition tasks requiring associating an item to its source (see Brunelin et al., 2007; Waters, Badcock, & Maybery, 2006). Auditory hallucinations also correlate to a difficulty in remembering the temporal context of events (Brébion, David, Jones, Ohlsen, & Pilowsky, 2007).

The main objective of our study was to determine whether deficits in recollection, familiarity, or both, underlie the episodic memory dysfunction found in patients with SZ and their unaffected parents, using two experimental tasks each assessing different types of association, namely item-item associations and item-spatial context associations. In line with the aforementioned results on item and associative recognition in SZ, we expected a significant impairment on both recollection and familiarity processes in patients with

recent-onset SZ. A deficit of smaller magnitude and restricted to the recollection process was expected in unaffected relatives. To our knowledge, this is the first study to simultaneously examine recollection and familiarity processes within the same experiment in patients as well as their unaffected first-degree relatives. Also, the present study allows us to establish whether the recollection deficit is generalized or restricted to specific types of associations. Finally, the combination of experimental tasks targeting precise cognitive processes along with the inclusion of a group of unaffected relatives, giving access to the genetic vulnerability to SZ without the confounding factors usually related to the illness, will increase the specificity of an eventual deficit.

2. Method

2.1. Participants

Our clinical sample included 26 recent-onset (i.e. less than five years since the first contact with psychiatric services) and clinically stabilized patients meeting DSM-IV criteria for SZ (n=22) or SZ spectrum psychotic disorders¹¹ (schizophreniform disorder (n=3), or delusional disorder (n=1)). All patients were taking a second-generation antipsychotic as their primary medication (see Table 1 for socio-demographic and clinical characteristics of the samples). Thirty-five of their unaffected parents were included in the study (for 9 patients, both parents accepted to participate). Patients were recruited from the clinique Notre-Dame des Victoires (affiliated to the Centre Hospitalier Robert-Giffard, Québec City) which receives patients with recent-onset psychotic disorders. The comparison group comprised 26 participants individually matched for age and gender to the patients and 35 individuals matched for gender, age and education level to the parents. The healthy control groups were recruited through advertisements in local newspapers, dental and medical offices. The local ethics committee approved this study. All participants provided their written informed consent after a detailed description of the research protocol and were compensated for study participation.

¹¹ These disorders are manifestations of the same underlying genetic vulnerability (Kendler et al., 1995).

Exclusion criteria for all participants were (1) a history of alcohol or substance abuse / dependence in the six months preceding the study, (2) a history of a neurological illness, (3) or of a head injury with a loss of consciousness greater than 5 minutes, (4) current use of benzodiazepine medication on a daily basis, (5) IQ lower than 70, (6) age less than 18 or greater than 60 years. In addition, we excluded controls and parents with a personal history of psychotic or bipolar disorder, as assessed with the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) or with a cluster A Axis II disorder (paranoid, schizoid or schizotypal) as assessed with the SCID-II-Q. We excluded controls if such a diagnosis was suspected in any of their first-degree relatives.

2.2. Clinical measures and IQ estimation

Symptoms severity was rated by psychiatrists using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS, Kay et al., 1987). The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS, Andreasen, 1984) was also included because relationship has been described between the recollection deficit and some positive symptoms. The Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS; Goldman, Skodol & Lave, 1992) was rated because episodic memory is a well-known predictor of functional outcome (Green, Kern, Braff, & Mintz, 2000; Lehoux et al., 2003). IQ was estimated with the Vocabulary, and Block Design subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III, see Jeyakumar, 2004).

2.3. Experimental procedure

Two experimental tasks were specifically designed to disentangle the contribution of familiarity and recollection processes to the episodic memory deficit. The first task targeted item-spatial context association whereas the second examined item-item association.

2.3.1. The item-spatial context association task (first task)

This task included two parts, each starting with an encoding session followed by a recognition session (similar to the one used in Rizzo et al., 1996). The first part assessed memory for individual items and the second part assessed associative memory. A schematic representation of this task is presented in Figure 1.

2.3.1.1. Material and procedure

Three lists of 30 six letter long non-frequent French words (printed frequency of 5, 6 or 7 per million, see Baudot, 1992) were formed. Words were randomly presented on a grid of 72 rectangles (9 X 8). A computer controlled the selection of words and locations with the requirement that the selected locations be spaced by a minimum of three rectangles within each recognition trial.

For the first part (*item recognition*), the 30 words from the first list were presented in different locations on the grid. Each word appeared on the screen for two seconds and was followed by another word from the same list three seconds later (Inter-stimulus interval (ISI) = 5 sec.). Participants were instructed to read aloud and remember each word. After a retention interval of five minutes, a self-paced (i.e. without temporal limit) three-alternative forced-choice recognition test was used to evaluate item recognition. For each of the ten item recognition trials, a previously learned word (target) was presented along with two new words (lures) drawn from the second 30-word list and participants had to indicate which word has been presented previously. Participants could answer on the basis of a rich memory representation of the target item (recollection) or on a feeling-of-knowing state (familiarity).

During the second part (*associative recognition*), the 30 words belonging to the third list were shown the same way as in the first part. Participants were instructed to read aloud and memorize the words and their location on the grid. Two test phases (also self-paced) whose sequence was counterbalanced between participants followed after a five minutes retention interval. In the first test phase, termed "*location task*", ten series of three words (all 30 words from the encoding phase) were presented below the grid simultaneously with one location in the grid being colored in black. Participants had to indicate which of the three words was in this location during the study phase. The three

words were equally familiar because all had been seen during the study phase, so participants could only answer on the basis of their ability to associate the word with its location in the grid (*recollection*). In the second test phase, called “*relocation task*”, ten series of three black rectangles were shown in the grid simultaneously with one word below the grid. Participants had to indicate which rectangle was occupied by the word during the study phase. Here, only the correct location was familiar to the participants, the two others had never contained any word during the study phase. Consequently, participants could answer on the basis of the association between the word and its location (*recollection*) but if this association could not be remembered, they could resort on *familiarity* with one location over the other two locations.

2.3.2. The item-item association task (second task)

This task was inspired from the well-established pair learning task (e.g. Kelley and Wixted, 2001). In addition to assessing episodic memory and its underlying processes, this task allows examining whether decisions are biased, that is, if participants respond either ‘old’ or ‘new’ in a systematic manner (liberal vs. conservative decision criterion).

2.3.2.1. Material and procedure

Stimuli were 160 four-to-eight letter long words. The words had high imagery ratings (i.e. were easily represented mentally; values ranging from 4 to 5 on a scale of 1-5, see Bonin et al., 2003) and a low frequency in French language (average printed frequency of 60.4 per million, SD = 23.8, see Baudot, 1992). Two lists of 40 word pairs were formed; the sequence of presentation of the lists was counterbalanced between participants. For each list, thirty word pairs were used in the study phase and the remaining 10 pairs served as “new pairs” during the test phase. The words within each pair had no obvious semantic relationship to each other. In the initial study phase, thirty pairs of words were consecutively presented on the screen. They were onscreen for five seconds followed by a white screen for three seconds (ISI = 8 sec.). Participants were instructed to read aloud and remember each word pair. In the test phase, thirty word pairs were consecutively presented on the screen. Among them, ten were identical to the pairs presented during the study phase

(old pairs), ten were never seen during study phase (new pairs), and ten were formed of words previously presented in a different pairing (rearranged pairs). For each pair, the participant had to click on “OLD” if he recognized a pair shown during the study phase (old pairs) or click on “NEW” if he did not (corresponding to both new and rearranged pairs).

Hits for old pairs (i.e. old pairs correctly recognized as “old”) and correct rejections for new and rearranged pairs (i.e. new and rearranged pairs correctly recognized as “new”) were first considered. Hits for old pairs and correct rejection for new pairs could be supported either by recollection or by familiarity whereas the rejection of rearranged pairs could only be based on recollection. We calculated two indices of discrimination (A')¹²: (1) A' for old versus rearranged pairs (reflecting the recollection process), (2) A' for old versus new pairs (reflecting the recollection process or familiarity as a backup). This index ranges from 0 for null discrimination to 1 for maximal discrimination. We also assessed the decision criterion (B'') (Snodgrass and Corwin, 1988), which is an index of response bias, and was calculated for old versus rearranged pairs. This index ranges from -1 to $+1$, negative values indicating a liberal response bias i.e. a tendency to respond “old” more often than “new”, and positive values a conservative response bias i.e. a tendency to respond “new” more often than “old”.

3. Results

3.1. Item-spatial context association task

Performance of all participants on the three memory tasks of the item-spatial context association paradigm (item, location and relocation) is reported in Figure 2. To compare the patients with SZ or the unaffected parents to their respective control group, two separate ANOVAs were conducted with the number of correct responses for the three

¹² Formulas for the calculation of A' and B''

We have corrected all hits (H) and false alarms (FA) rates by adding 0.5 to each frequency and dividing by $N-1$, where N is the number of trials, as recommended by Snodgrass and Corwin (1988).

$$A' = 0.5 - [(H-FA)(1+H-FA)] / [4H(1-FA)]$$

$$B'' = [H(1-H) - FA(1-FA)] / [H(1-H) + FA(1-FA)]$$

The results obtained were corrected given the proportion of targets over non-targets (0.33 / 0.67).

memory tasks as a within-subject factor and group as a between-subject factor. An alpha level of .05 (two-tailed) was used for all statistical tests. All analyses were performed using SPSS software (SPSS 11.0 for Microsoft Windows).

As expected, the overall performance of patients was lower than that of their controls as confirmed by the main effect of Group, $F(1,50) = 7.19, P < 0.05$. There was also a significant effect of Memory tasks, $F(1,50) = 145.39, P < 0.01$. However, the Group by Memory tasks interaction was not significant, suggesting that the lower performance in patients was not specific to one memory task ($F < 1, P = 0.91$). Indeed, the effect sizes (Cohen's d) were all in the medium range for the item ($d = 0.64$), location ($d = 0.44$), and relocation tasks ($d = 0.55$). Given that healthy controls had higher IQ than SZ patients (see Table 1), we entered IQ as a covariate and observed that all differences remained statistically significant.

Overall, performance of unaffected parents was not significantly lower than that of their controls, Group effect, $F(1,68) = 1.29, P = 0.25$. There was a significant effect of Memory tasks, $F(1,68) = 253.13, P < 0.01$. The key interaction of Group by Memory tasks was significant indicating that the impairment was specific to one memory task, $F(1,68) = 4.07, P < 0.05$. Indeed, post hoc independent t -tests revealed that parents had a significantly lower performance on the location task, $t(68) = 2.31, P < 0.05, d = 0.56$, but neither on item, $t(68) = 2.53, P = 0.67, d = 0.09$, nor relocation tasks, $t(68) = 1.61, P = 0.94, d = 0.01$.

3.2. Item-item association task

Performance of all groups on measures of the item-item association task (hits to old pairs, correct rejection of rearranged pairs and corrected rejection of new pairs) is shown in Figure 3. Two separate ANOVAs (patients with SZ versus controls and unaffected parents versus controls) were carried out with these three specific measures as a within-subject factor and group as a between-subject factor. Moreover, independent t -tests were performed to compare the patients to their controls and the unaffected parents to their controls.

The patient group had a significantly lower global index of performance (percentage of correct responses), $t(48) = 3.96, P < 0.01, d = 1.12$. Comparisons on the specific measures of the item-item association task revealed a significant Group effect, $F(1,48) =$

18.18, $P < 0.01$; patients having a lower performance than controls. We also observed a significant Measure effect, $F(1,48) = 37.54$, $P < 0.01$, suggesting that performance level was not similar across hits to old pairs, correct rejection of rearranged pairs and corrected rejection of new pairs (correct rejection of new pairs > hits to old pairs > correct rejection of rearranged pairs). However, the Group by Measure interaction did not reach significance, $F(1,48) = 2.17$, $P = 0.13$, which means that the lower performance in patients was not specific to one measure of the item-item association task. The effect sizes varied from medium (correct rejection of new pairs, $d = 0.53$; hits to old pairs, $d = 0.56$) to large (correct rejection of rearranged pairs, $d = 0.83$). Again, all differences remained statistically significant when we entered IQ as a covariate. Independent t -tests on the indices of discrimination (A') revealed that patients showed a poorer distinction of old versus rearranged pairs (A' ; patients: 0.32 ± 0.09 ; controls: 0.40 ± 0.06 ; $t(48) = 3.50$, $P < 0.01$), and also of old versus new pairs (A' : patients: 0.87 ± 0.08 ; controls: 0.92 ± 0.05 ; $t(48) = 2.61$, $P < 0.05$). There was no significant difference between groups on the decision criterion (B'' ; patients: -0.04 ± 0.17 ; controls: -0.13 ± 0.18 ; $t(48) = -0.48$, $P = 0.63$).

The group of unaffected parents also showed a significantly lower global index of performance (percentage of correct responses) than their controls, $t(66) = 2.47$, $P < 0.05$, $d = 0.59$. Comparisons on the specific measures of the item-item association task revealed a significant Group effect, $F(1,66) = 6.09$, $P < 0.05$, a significant Measure effect, $F(1,66) = 70.66$, $P < 0.01$, as well as a significant Group by Measure interaction, $F(1,66) = 15.78$, $P < 0.01$. Post-hoc independent t -tests showed a significant difference only for the correct rejection of rearranged pairs, which reflects the recollection process, $t(66) = 4.33$, $P < 0.01$, $d = 1.06$. Independent t -tests on the indices of discrimination revealed that parents had difficulty to distinguish between old and rearranged pairs (A' ; parents: 0.33 ± 0.10 ; controls: 0.39 ± 0.07 ; $t(66) = 2.76$, $P < 0.01$) but not between old versus new pairs (A' ; parents: 0.45 ± 0.03 ; controls: 0.44 ± 0.03 ; $t(66) = -1.12$, $P = 0.26$). There was a significant difference between groups concerning the decision criterion; parents having a tendency to respond “old” more often than “new” (B'' ; parents: -0.09 ± 0.12 ; controls: -0.01 ± 0.18 ; $t(66) = 2.14$, $P < 0.05$) when having to distinguish old versus rearranged pairs.

3.3. Relationship between recollection and clinical variables

Spearman's correlations were conducted between positive symptoms (SAPS) and variables reflecting recollection. There is no significant relationship between SAPS and performance on location recognition ($r = -0.25$, $P = 0.24$), correct rejection of rearranged pairs ($r = 0.10$, $P = 0.63$) or A' for old vs. rearranged pairs ($r = -0.04$, $P = 0.98$).

Spearman's correlations were conducted between measure of social functioning (SOFAS) and variables reflecting recollection. There is no significant correlation between SOFAS and performance on location recognition ($r = 0.01$, $P = 0.95$), correct rejection of rearranged pairs ($r = 0.05$, $P = 0.79$) or A' for old vs. rearranged pairs ($r = 0.10$, $P = 0.63$).

4. Discussion

The purpose of this study was to determine whether impairment in familiarity, recollection, or both could be related to the episodic memory deficit found in patients with SZ and their unaffected relatives. Our findings, as revealed by the two recognition tasks testing item-spatial context and item-item associations, are threefold. First, patients with SZ and their unaffected relatives showed poorer performance compared to their healthy controls on variables reflecting recollection (i.e. location recognition, correct rejection of rearranged pairs and A' for old versus rearranged pairs). Although unaffected parents had a more liberal decision criterion than controls on the task assessing item-item association, the lower performance observed on this task did not seem to be related to non-specific processes (e.g. expectancy, motivation or fatigue) because it was restricted to the discrimination of old versus recombined pairs. Consequently, the liberal bias could reflect a lower confidence level related to an impairment of the recollection process. Second, the presence of a recollection deficit for both experimental tasks suggests that the impairment is universal. Indeed, in addition to previously reported deficits for the recollection of an item and its temporal context (Elvevag et al., 2000; Waters et al., 2004), we observed deficits for item and its spatial context as well as item-item associations. Third, patients with SZ also demonstrated difficulty in dealing with the familiarity process (e.g. poor item

recognition and discrimination for old versus new pairs) whereas their unaffected parents showed no difference with healthy controls. In accordance with the latter finding, we also observed the often-reported increased rate of false alarms in patients compared to healthy controls (correct rejection of new pairs¹³, $d=0.87$) but not for their unaffected parents (Brebion et al., 1999; Moritz et al., 2003; Weiss et al., 2004). In sum, our results indicate that patients suffer from a significant deficit in episodic memory that encompasses both recollection and familiarity processes while their unaffected parents seem to suffer from a memory deficit selective to recollection. Given the generalized cognitive impairment described in SZ patients (Heinrichs and Zakzanis, 1998; Fioravanti et al., 2005), the presence of deficits in both processes was not unexpected. However, the fact that patients and unaffected parents shared an impairment on recollection and that familiarity deficits were specific to patients raised the possibility of some specificity associated with the genetic vulnerability to SZ, which is further discussed below.

One limitation of the current study is related to sampling. The composition of our samples could have slightly increased the magnitude of the effect sizes observed. Indeed, our sample of individuals with SZ included only male patients, which may present more severe cognitive deficits than female patients (Leung and Chue, 2000). Thus, the extent to which these results apply to female patients would require further investigation. In addition, the unaffected relative's group was mostly composed of females (68.60%), which may have more severe memory deficits than males relatives (Kremen et al., 1997). Among our sample of unaffected parents, males and females did not significantly differ on measures reflecting the recollection process, which suggests that this possible gender effect did not lead to a significant overestimation of effect size in relatives. Another concern with regards to our methodology is that the design did not allow to link the deficit to a specific memory stage (encoding versus retrieval). However, imaging studies revealed abnormal patterns of brain activation in patients with SZ compared to controls during both encoding and retrieval (Achim and Lepage, 2005), suggesting that the deficits herein reported probably resulted from dysfunctions in both these stages.

¹³ High level of false alarms results in a low level of correct rejection of new pairs.

The observation of an episodic memory deficit in patients with SZ and their unaffected relatives is consistent with previous studies using classical neuropsychological tasks (Heinrichs and Zakzanis, 1998; Snitz et al., 2006; Trandafir et al., 2006). Moreover, the rather generalized impairment found in patients is in accordance with the results of the meta-analysis, which concluded that recollection and familiarity processes are impaired in SZ (Achim and Lepage, 2003; Pelletier et al., 2005). The absence of a deficit in the process of familiarity in unaffected parents can be taken as evidence for dual-process models, which posit that familiarity and recollection processes are distinct and dissociable (the inverse pattern i.e. familiarity impairment along with a preservation of the recollection process has been described in Davidson et al., 2006 and Bowles et al., 2007). Two further assumptions of these models are that familiarity and recollection processes are initiated in parallel (e.g. Jacoby, 1991; Mandler, 1991) and that one can resort to familiarity if recollection fails (Yonelinas, 1994). Taking these assumptions into account, our pattern of results suggests that patients fail to rely on familiarity as an effective backup process while unaffected parents can make adequate use of familiarity-based judgment. The profile of deficits found in patients was also consistent with the results of a recent meta-analysis of imaging studies (Achim and Lepage, 2005) which provides evidence that, when performing tasks that promote high levels of recollection, people with SZ show an underactivation of the hippocampus, a region implicated in recollection, along with an overactivation in the parahippocampal gyrus region, assumed to be involved in familiarity assessment. Moreover, smaller hippocampal volume has been reported in unaffected relatives compared to controls; a region consistently found to be implicated in recollection (Seidman et al., 2002; Boos et al., 2007).

Using experimental tasks designed specifically to characterize the defective processes underlying the episodic deficit, the present study has allowed us to underline similarities and also differences in the source of the episodic memory deficit found in patients with SZ and their unaffected relatives (i.e. recollection versus familiarity). The observed recollection deficit was of similar magnitude for patients and their unaffected parents whereas previous studies using a global score of performance derived from classical neuropsychological tasks highlighted deficits of smaller magnitude in relatives (Whyte et al., 2005; Trandafir et al., 2006). Although these differences in magnitude may stem from

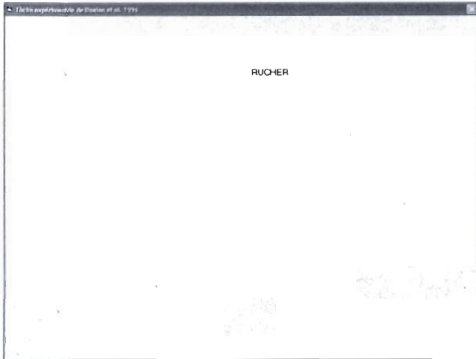
stochastic variations, it is possible that the lesser severity of the deficit on global scores found in unaffected relatives could be explained by their capacity to resort to familiarity when recollection fails to occur whereas patients could not benefit as much from this backup process. The use of global score in previous studies, as opposed to the experimental approach used herein, could have masked the presence of specific memory alteration (see “Figure 4”).

As we mentioned above, the pattern of similarities and differences in episodic memory alterations observed in the current study in patients with SZ versus their relatives may relate to genetic versus environmental etiological factors of SZ. Indeed, it is plausible that some neural system deficits in SZ would be genetically mediated whereas others would be subject to nongenetic causes or genes-environment interactions (Cannon, 2005). In light of this etiological hypothesis and along with the postulate that familiarity and recollection could be dissociated (dual-process model), we suggest that the impairment of recollection could result from the inherited vulnerability for SZ because this deficit is found both in patients and their unaffected relatives, while the familiarity deficit could be modulated by nongenetic influences or gene-environment interaction because it seems to be only associated with the full disorder. Of course, we cannot totally rule out the possibility that there is a small alteration of familiarity in unaffected relatives. Given that the recollection deficit is associated with SZ and is more prevalent in unaffected family members than in the general population, this selective deficit could be a candidate for genetic studies. The item-item association task allowed us to adequately distinguish patients and their unaffected parents from healthy controls (patients, $d=0.94$ and parents, $d=1.05$). The use of experimental tasks could eventually help to delineate the memory profile of closely related disorders (e.g. SZ and bipolar disorders - BP). As the episodic memory impairment reported in patients with BP is not as severe than that of patients with SZ (Goldberg, 1999), one could make the assumption that the episodic deficit of patients with BP could be attributable to a selective impairment of recollection with a preservation of the familiarity process.

In conclusion, three lines of evidence support recollection as a candidate endophenotype. First, the recollection deficit is found in both patients with a recent-onset SZ and their unaffected parents. Second, the magnitude of the recollection deficiency is

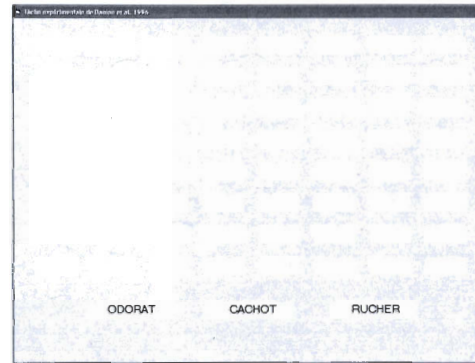
similar for both groups. Third, the deficit is robust and is found for different types of associations. The results of the present study suggest that use of experimental tasks represents a promising alternative method in the search of cognitive endophenotypes to SZ.

Study phase



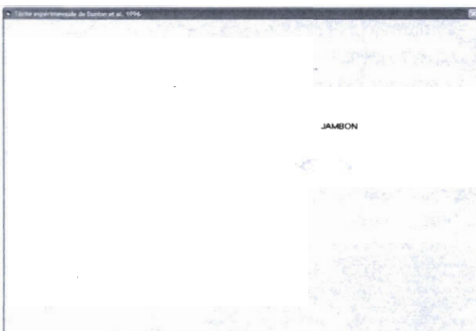
PART 1

Test phase (item recognition)



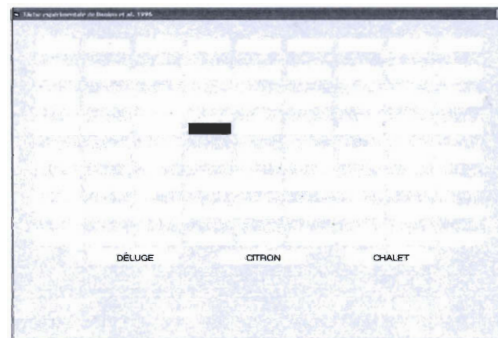
PART 2

Study phase



Test phases

1. Location task



2. Relocation task

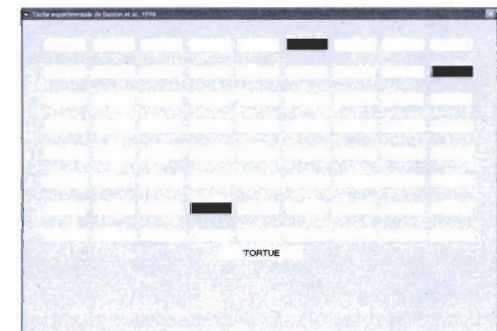


Fig. 1. Schematic representation of the experimental task assessing item-context association.

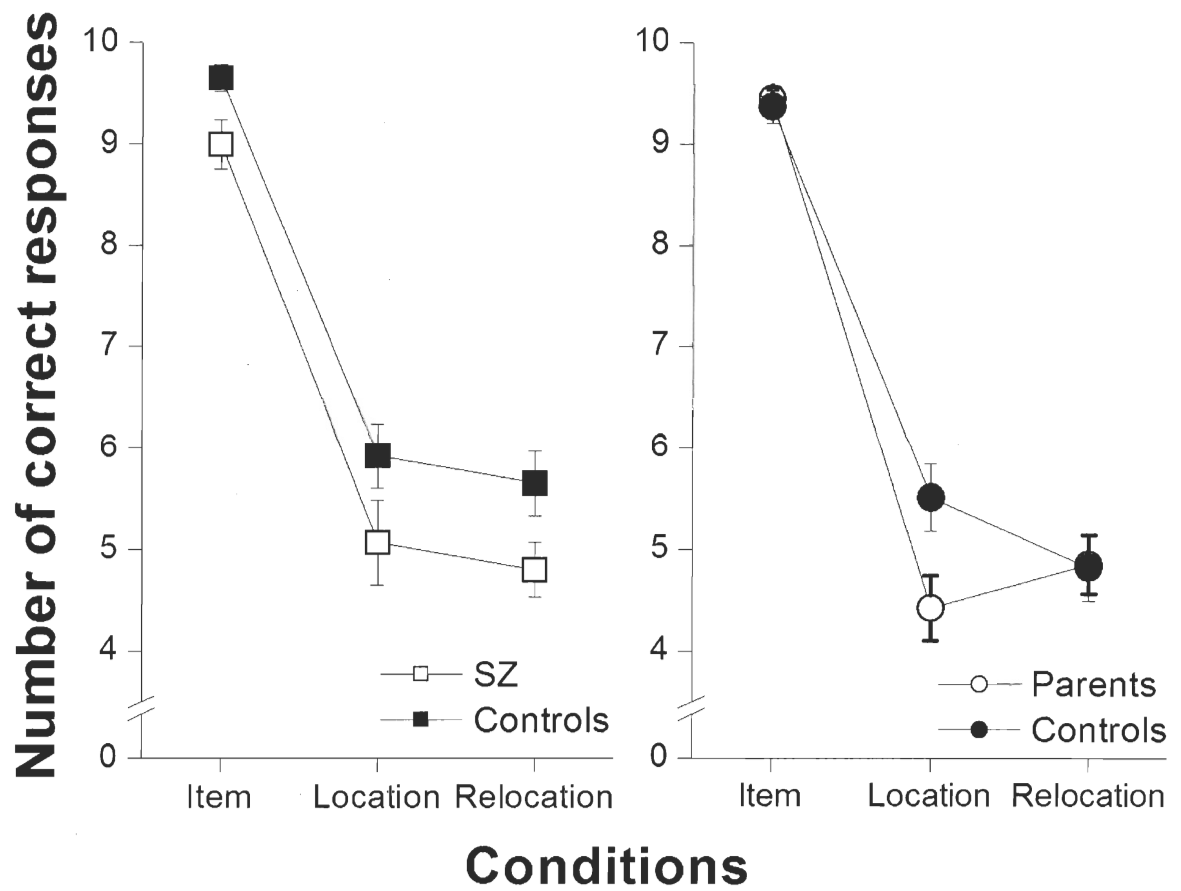


Fig. 2. Mean number of correct responses for the three conditions of the item-spatial context association task for SZ patients (left panel) and unaffected parents (right panel).

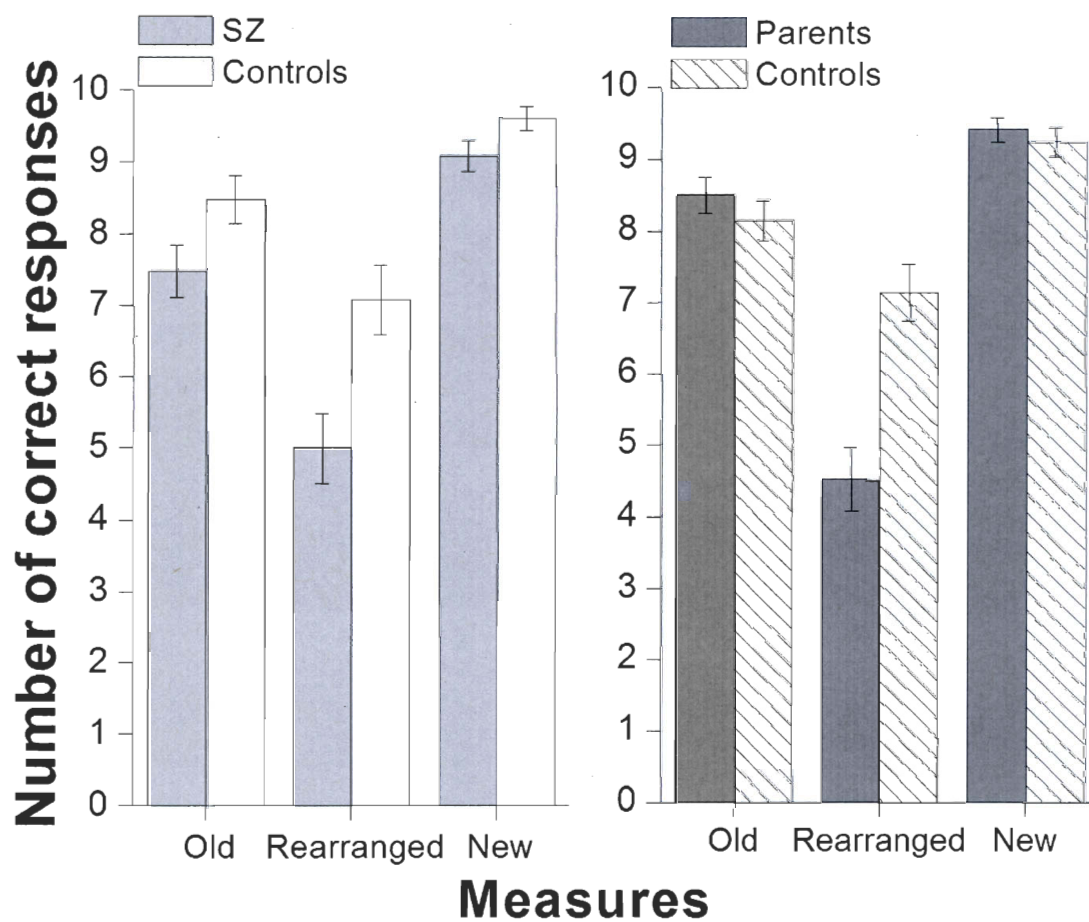


Fig. 3. Number of correct responses (hits and correct rejection) for measures of the word pair task for SZ patients (left panel) and unaffected parents (right panel).

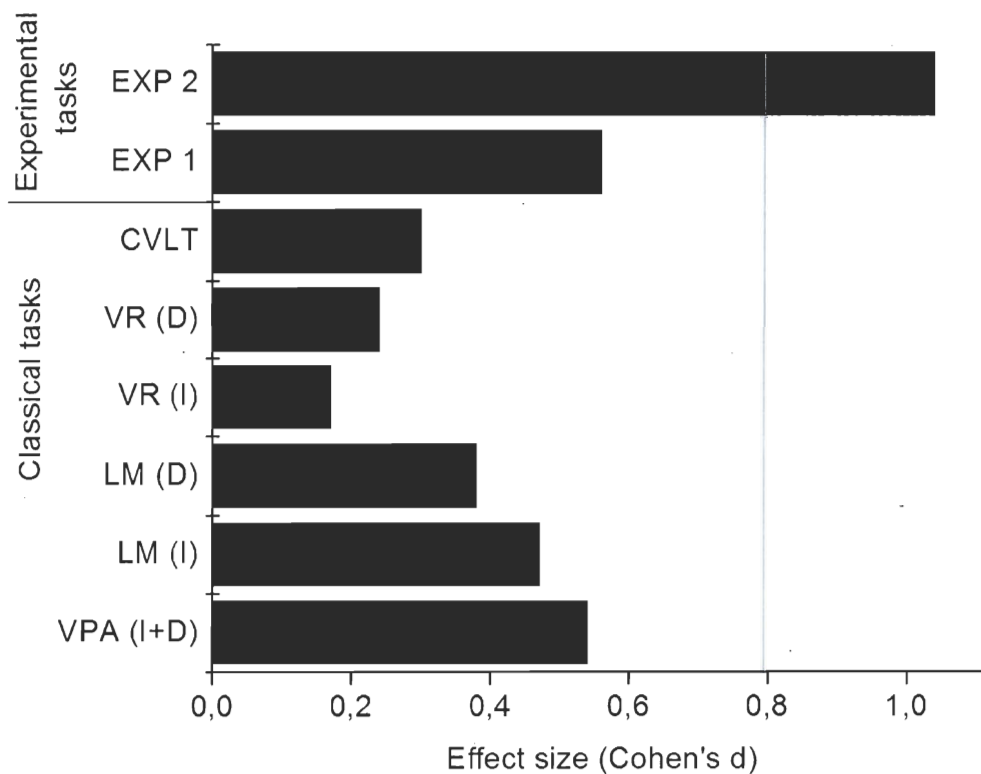


Fig. 4. Effect sizes in classical neuropsychological tasks (Trandafir et al., 2006) and experimental tasks from the current study for unaffected relatives

Legend:

Experimental task from the current study : EXP 1 = location (item-spatial association task);

EXP 2 = correct rejection of rearranged pairs (item-item association task)

Classical tasks (Trandafir et al., 2006) : CVLT = California Verbal Learning Test, immediate recall

; VR(D) = Visual Reproduction (WMS) delayed recall ; VR (I) = Visual Reproduction (WMS)

immediate recall ; LM(D) = Logical Memory (WMS) delayed recall ; LM(I) = Logical Memory

(WMS) immediate recall ; VPA(I+D) = Verbal Paired Associates (WMS) immediate and delayed

recall.

The red line represents the cut off for large effect size.

Table 1

Socio-demographic and clinical characteristics

	SZ patients (n=26)	Controls of patients (n=26)	Parents (n=35)	Controls of parents (n=35)
Proportion of males	100% males	100% males	31.40% males	31.40% males
Age	23.81 (3.41)	23.38 (3.55)	53.14 (4.30)	53.43 (4.35)
Education (years) ^a	13.00 (2.62)	15.50 (2.02)	15.14 (2.91)	15.29 (3.08)
IQ ^a	108.80 (15.29)	120.61 (7.65)	107.08 (9.95)	109.82 (10.86)
Length of illness (months)	37.52 (20.94)	—	—	—
Number of hospitalizations	2.15 (1.75)	—	—	—
PANSS total	58.92 (18.56)	—	—	—
SAPS total	15.17 (17.59)	—	—	—
SOFAS	61.32 (13.24)	—	—	—
Medication (mg/day)				
Clozapine (n=4)	433.33 (115.47)	—	—	—
Quetiapine (n=7)	828.57 (427.06)	—	—	—
Olanzapine (n=6)	19.58 (7.41)	—	—	—
Risperidone (n=9)	32.22 (12.33)	—	—	—

^a patients < controls , $P < .05$

Key : PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, SAPS = Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SOFAS = Social and Occupational Functioning Assessment Scale, Education = number of years corresponding to the highest level of education achieve. IQ was estimated with the Vocabulary, and Block Design subtests of the WAIS-III. Risperidone dosage is given in mg / two weeks

Note: means are given with the standard deviation in parenthesis

Table 2

Means, standard deviations and effect sizes for experimental tasks

	SZ patients (n=26)	Controls of patients (n=26)	<i>d</i>	Parents (n=35)	Controls of parents (n=35)	<i>d</i>
Item-spatial association task						
Item recognition ^a	9.00 (1.26)	9.65 (0.69)	0.64	9.45 (0.70)	9.37 (0.97)	0.09
Location ^{a,b}	5.07 (2.19)	5.92 (1.60)	0.44	4.42 (1.92)	5.51 (1.99)	0.56
Relocation ^a	4.80 (1.41)	5.65 (1.64)	0.55	4.96 (1.71)	4.82 (1.97)	0.01
Item-Item association task						
Hits to old pairs ^a	7.48 (1.89)	8.48 (1.66)	0.56	8.47 (1.56)	8.09 (1.67)	0.23
CR of rearranged pairs ^{a,b}	5.00 (2.48)	7.08 (2.48)	0.83	4.44 (2.69)	7.12 (2.39)	1.06
CR of new pairs ^a	9.08 (1.07)	9.60 (0.86)	0.53	9.38 (1.07)	9.21 (1.25)	0.14
A' (old vs. rearranged) ^{a,b}	0.66 (0.19)	0.82 (0.13)	1.00	0.67 (0.22)	0.80 (0.15)	0.69
A' (old vs. new) ^a	0.87 (0.09)	0.92 (0.05)	0.71	0.91 (0.06)	0.90 (0.06)	0.16
B'' (old vs. rearranged) ^b	-0.08 (0.35)	-0.13 (0.38)	0.14	-0.19 (0.25)	-0.02 (0.38)	0.53

^a patients < controls, $P < .05$
^b parents < controls, $P < .05$

References

- Achim, A.M., Lepage, M., 2003. Is associative recognition more impaired than item recognition memory in schizophrenia? A meta-analysis. *Brain and Cognition* 53, 121-124.
- Achim, A.M., Lepage, M., 2005. Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* 187, 500-509.
- Andreasen, N.C., 1984. Scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). The University of Iowa; Iowa City, Iowa.
- Atkinson, R.C., Herrmann, D.J., Wescourt, K.T., 1973. Search processes in recognition memory. In: Solso, R.L. (Ed.), *Theories in cognitive psychology: The Loyola Symposium*. Erlbaum, Potomac, pp. 101-146.
- Bartok, E., Berecz, R., Glaub, T., Degrell, I., 2005. Cognitive functions in prepsychotic patients. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 29, 621-625.
- Baudot, J., 1992. *Fréquences d'utilisation des mots en français écrit contemporain*. Les Presses de l'Université de Montréal, Montréal.
- Bentall, R. P., Baker, G. A., Havers, S. 1991. Reality monitoring and psychotic hallucinations. *British Journal of Clinical Psychology*, 30(3), 213-222.
- Bonin, P., Méot, A., Aubert, L., Malardier, N., Niedenthal, P., Capelle-Toczek, M.C., 2003. Normes de concrétude, de valeur d'imagerie, de fréquence subjective et de valence émotionnelle pour 866 mots. *L'année Psychologique* 104, 655-694.
- Boos, H.B., Aleman, A., Cahn, W., Pol, H.H., Kahn, R.S., 2007. Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Archives of General Psychiatry* 64, 297-304.
- Bowles, B., Crupi, C., Mirsattari, S.M., Pigott, S.E., Parrent, A.G., Pruessner, J.C., Yonelinas, A.P., Kohler, S., 2007. Impaired familiarity with preserved recollection after anterior temporal-lobe resection that spares the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104, 16382-16387.
- Brebion, G., Amador, X., Smith, M.J., Malaspina, D., Sharif, Z., Gorman, J.M., 1999. Opposite links of positive and negative symptomatology with memory errors in schizophrenia. *Psychiatry Research* 88, 15-24.
- Brebion, G., Daid, A.S., Jones, H.M., Ohlsen, R., & Pilowsky L.S., 2007. Temporal context discrimination in patients with schizophrenia: associations with auditory hallucinations and negative symptoms. *Neuropsychologia* 45, 817-823.
- Brunelin, J., d'Amato, T., Brun, P., Bediou, B., Kallel, M.S., Poulet, E., Saoud, M., 2007. Impaired verbal source monitoring in schizophrenia: an intermediate trait vulnerability marker? *Schizophrenia Research* 89, 287-292.
- Cannon, T.D., 2005. The inheritance of intermediate phenotypes for schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 18, 135-140.
- Danion, J.M., Rizzo, L., Bruant, A., 1999. Functional mechanisms underlying impaired recognition memory and conscious awareness in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 56, 639-644.

- Danion, J.M., Huron, C., Vidailhet, P., Berna, F., 2007. Functional mechanisms of episodic memory impairment in schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry* 52, 693-701.
- Davidson, P.S., Anaki, D., Saint-Cyr, J.A., Chow, T.W., Moscovitch, M., 2006 Exploring the recognition memory deficit in Parkinson's disease: estimates of recollection versus familiarity. *Brain* 129, 1769-1779.
- Diana, R.A., Reder, L.M., Arndt, J., Park, H., 2006. Models of recognition: a review of arguments in favor of a dual-process account. *Psychonomic Bulletin & Review* 13, 1-21.
- Doré, M.C., Caza, N., Gingras, N., Rouleau, N., 2007. Deficient relational binding processes in adolescents with psychosis: evidence from impaired memory for source and temporal context. *Cognitive Neuropsychiatry* 12, 511-536.
- Elvevag, B., Egan, M.F., Goldberg, T.E., 2000. Memory for temporal order in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 46, 187-193.
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M.E., Clare, L., 2005. A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychology Review* 15, 73-95.
- Frith, C.D. 1992. *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Hove : Erlbaum (UK), Taylor and Francis.
- Goldberg, T.E., 1999. Some fairly obvious distinctions between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research* 39, 127-132.
- Goldman, H. H., Skodol, A. E., Lave, T. R. 1992. Revising axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning. *American Journal of Psychiatry* 149, 1148-1156.
- Gottesman, I.I., Gould, T.D., 2003. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry* 160, 636-645.
- 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"? *Schizophrenia Bulletin* 26, 119-136.
- Gur, R.E., Calkins, M.E., Gur, R.C., Horan, W.P., Nuechterlein, K.H., Seidman, L.J., Stone, W.S., 2007. The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin* 33, 49-68.
- Heinrichs, R.W., Zakzanis, K.K., 1998. Neurocognitive deficits in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12, 426-445.
- Huron, C., Danion, J.M., Giacomoni, F., Grange, D., Robert, P., Rizzo, L., 1995. Impairment of recognition memory with, but not without, conscious recollection in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 152, 1737-1742.
- Jacoby, L.L., 1991. A process dissociation framework: separating automatic from intentional uses of memory. *Journal of Memory and Language* 30, 513-541.
- Jeyakumar, S.L.E., Warriner, E.M., Raval, V.V., Ahmad, S.A., 2004. Balancing the need for reliability and time efficiency: short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III. *Educational and Psychological Measurement* 64, 71-87.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13, 261-276.
- Kelley, R., Wixted, J.T., 2001. On the nature of associative information in recognition memory. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition* 27, 701-722.

- Kendler, K.S., Neale, M.C., Walsh, D., 1995. Evaluating the spectrum concept of schizophrenia in the Roscommon Family Study. *American Journal of Psychiatry* 152, 749-754.
- Kremen, W.S., Goldstein, J.M., Seidman, L.J., Toomey, R., Lyons, M.J., Tsuang, M.T., Faraone, S.V., 1997. Sex differences in neuropsychological function in non-psychotic relatives of schizophrenic probands. *Psychiatry Research* 66, 131-144.
- Lehoux, C., Everett, J., Laplante, L., Emond, C., Trepanier, J., Brassard, A., Rene, L., Cayer, M., Merette, C., Maziade, M., Roy, M. A. 2003. Fine motor dexterity is correlated to social functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 62, 269-273.
- Leung, A., Chue, P., 2000. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 401, 3-38.
- Mandler, G., 1991. Your face looks familiar but I can't remember your name: a review of dual process theory. In: William, H.L. (Ed.), *Relating theory and data: Essays on human memory in honor of Bennet B. Murdock*. Erlbaum, Hillsdale, pp. 207-225.
- Maziade, M., Rouleau, N., Gingras, N., Boutin, P., Paradis, M.E., Jomphe, V., Boutin, J., Létourneau, K., Gilbert, E., Lefèbvre, A.A., Doré, M.C., Marino, C., Battaglia, M., Roy, M.A., 2008. Shared neurocognitive dysfunctions in young offspring at extreme risk for schizophrenia or bipolar disorder in Eastern Quebec multigenerational families. *Schizophrenia Bulletin*, doi: 10.1093/schbul/sbn058.
- Moritz, S., Woodward, T.S., Ruff, C.C., 2003. Source monitoring and memory confidence in schizophrenia. *Psychological Medicine* 33, 131-139.
- Pelletier, M., Achim, A.M., Montoya, A., Lal, S., Lepage, M., 2005. Cognitive and clinical moderators of recognition memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research* 74, 233-252.
- Rizzo, L., Danion, J.M., Van der Linden, M., Grangé, D., Rohmer, J.G., 1996. Impairment of memory for spatial context in schizophrenia. *Neuropsychology* 10, 376-384.
- Saykin, A.J., Gur, R.C., Gur, R.E., Mozley, P.D., Mozley, L.H., Resnick, S.M., Kester, D.B., Stafiniak, P., 1991. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry* 48, 618-624.
- Seidman, L.J., Faraone, S.V., Goldstein, J.M., Kremen, W.S., Horton, N.J., Makris, N., Toomey, R., Kennedy, D., Caviness, V.S., Tsuang, M.T., 2002. Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives. *Archives of General Psychiatry* 59, 839-849.
- Sitskoorn, M.M., Aleman, A., Ebisch, S.J., Appels, M.C., Kahn, R.S., 2004. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research* 71, 285-295.
- Snitz, B.E., Macdonald, A.W., Carter, C.S., 2006. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin* 32, 179-194.
- Snodgrass, J.G., Corwin, J., 1988. Pragmatics of measuring recognition memory: applications to dementia and amnesia. *Journal of Experimental Psychology: General* 117, 34-50.
- Trandafir, A., Meary, A., Schurhoff, F., Leboyer, M., Szoke, A., 2006. Memory tests in first-degree adult relatives of schizophrenic patients: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 81, 217-226.

- Tulving, E., 1985. Memory and Consciousness. *Canadian Psychology* 26, 1-12.
- van Erp, T.G.M., Lesh, T.A., Knowlton, B.J., Bearden, C.E., Hardt, M., Karlsgodt, K.H., Shirinyan, D., Rao, V., Green, M.F., Subotnik, K.L., Nuechterlein, K., Cannon, T.D., 2008. Remember and know judgments during recognition in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 100, 181-190.
- Waters, F.A., Badcock, J.C., Maybery, M.T., 2006. The 'who' and 'when' of context memory: different patterns of association with auditory hallucinations. *Schizophrenia Research* 82, 271-273.
- Waters, F.A., Maybery, M.T., Badcock, J.C., Michie, P.T., 2004. Context memory and binding in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 68, 119-125.
- Weiss, A.P., Zalesak, M., DeWitt, I., Goff, D., Kunkel, L., Heckers, S., 2004. Impaired hippocampal function during the detection of novel words in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 55, 668-675.
- Whyte, M.C., McIntosh, A.M., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M., 2005. Declarative memory in unaffected adult relatives of patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 78, 13-26.
- Wixted, J.T., 2007. Dual-process theory and signal-detection theory of recognition memory. *Psychological Review* 114, 152-176.
- Yonelinas, A.P., 1994. Receiver-operating characteristics in recognition memory: evidence for a dual-process model. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition* 20, 1341-1354.
- Yonelinas, A.P., 2002. The nature of recollection and familiarity: a review of 30 years of research. *Journal of Memory and Language* 46, 441-517.

La capacité à former des associations en mémoire de travail : performance des patients en début d'évolution d'une psychose et de leurs parents non atteints

Résumé

La difficulté à former des associations en mémoire afin de créer un souvenir épisodique unifié et cohérent est bien documentée chez les individus souffrant de schizophrénie (SZ), même si les processus sous-tendant cette difficulté sont mal identifiés. La présente étude a pour objectif d'étudier la reconnaissance d'une information cible et son association avec le contexte spatial ou temporel en mémoire de travail. La performance de patients SZ (n=25) et de leurs parents non atteints (n=34) est comparée à celle de groupes témoins (témoins des patients n=25, témoins des parents n=34) sur une tâche expérimentale. Des tâches classiques d'empan numérique (WAIS-III) et d'empan spatial (WMS-III), regroupant sous une même mesure la mémoire de l'item et la mémoire de l'association ont également été administrées puisqu'elles sont fréquemment employées dans les études familiales sur la SZ. Les résultats obtenus avec la tâche expérimentale montrent une atteinte mnésique généralisée chez les patients SZ affectant la capacité à mémoriser les items eux-mêmes, ainsi que leur association avec le contexte qu'il soit temporel ou spatial. Par ailleurs, la performance des parents non atteints n'est pas significativement différente de celle de leurs participants témoins. Les résultats obtenus avec les tâches classiques sont similaires à ceux de la tâche expérimentale. L'absence de déficit chez les parents est un résultat plutôt inattendu compte tenu que les données des études effectuées chez les apparentés soulignent des difficultés à des tâches d'apprentissage et de mémoire épisodique à long terme. Des facteurs tels le locus du déficit (encodage ou consolidation) et le format d'encodage (sémantique ou phonologique) sont proposés afin d'expliquer le patron de résultat obtenu dans la présente étude.

The process of binding in working memory:
Comparative findings in recent-onset schizophrenic patients vs. their unaffected relatives

Andrée-Anne Lefèbvre^{1,2}, Caroline Cellard^{1,2}, Amélie M. Achim², Sébastien Tremblay^{1,2}
& Marc-André Roy²

¹ Université Laval, Pavillon Félix-Antoine-Savard (local 1116), 2325 rue des
Bibliothèques, Québec (QC), Canada, G1V 0A6

² Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard, 2601 de la Canardière (F-4500),
Beauport (QC), Canada, G1J 2G3

Corresponding author:

Andrée-Anne Lefèbvre, Ph.D student
Centre de Recherche Université Laval Robert Giffard
Beauport (Québec), Canada G1J 2G3
Tel. +(418) 663-5741 Ext 4762
Fax +(418) 663-9540
Email: andree-anne.lefebvre@crulrg.ulaval.ca

Co-authors Email

caroline.cellard@crulrg.ulaval.ca
amelie.achim@crulrg.ulaval.ca
sebastien.tremblay@psy.ulaval.ca
marc-andre.roy@crulrg.ulaval.ca

Abstract

It is well established that schizophrenic (SZ) patients have difficulties in binding target information with their contextual features in order to create a unified episodic representation in memory, but the processes underlying this deficit are not clearly defined. The present study proposes a systematic examination of memory for target information and its association with either spatial or temporal context in working memory. The performance of SZ patients (n=25) and their unaffected parents (n=34) was compared to that of matched healthy controls (controls of patients n=25, controls of parents n=34) on a probe-recall task. Moreover, classical serial recall tasks (digit span, WAIS-III and spatial span, WMS-III) were administered as they are frequently reported in family studies. We observed a memory deficit in SZ patients compared with healthy controls that encompassed the capacity to remember items per se and the association with their temporal as well as spatial context. In contrast, memory performance of unaffected relatives was not different from that of healthy controls. Results of the classical tasks are in line with those obtained with the experimental task. The normal performance of the parents was rather unexpected given that in previous studies unaffected relatives were found to be relatively impaired on long-term episodic memory and learning tasks. Factors such as the locus of deficit (encoding vs. consolidation) and the coding format (phonologic vs. semantic) are proposed to explain the pattern of results obtained in the current study.

Key words: schizophrenia, binding, working memory, genetics, endophenotypes, cognition.

1. Introduction

Several aspects of cognition are impaired in patients suffering from schizophrenia (SZ) and among them, episodic memory is one of the most consistent and significant deficits (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Saykin et al., 1991). This key cognitive function could also be considered as a potential endophenotype of SZ because, among others criteria, of its impairment in unaffected relatives (Gur et al., 2007). According to Tulving's classical formulation, episodic memory refers to personally experienced events integrated in place and time (Tulving, 1985). Thus, the process of binding – that is, the association of the content of memory (“what”) with its context (e.g. spatial and temporal information, source, perceptual detail) – is crucial for the formation of episodic memories. A number of studies have demonstrated that SZ patients experience difficulties in binding items: i) with other items (e.g. Danion et al., 1999; Lepage et al., 2006; Guillaume et al., 2007); ii) with their localization or spatial context (Rizzo et al., 1996); iii) with their temporal context (e.g. Doré et al., 2007; Elvevag et al., 2000); and iv) with their source – internal or external – (e.g. Doré et al., 2007; Waters et al., 2006). Given the robustness of the binding deficit in SZ, the relevance of episodic memory to daily activities (Green et al., 2000) and its potential as an endophenotype, the cognitive mechanisms underlying such a significant impairment are examined in the current study.

There is ample evidence that binding is a process that can take place at different stages of information processing (see Roskies, 1999). In working memory (WM), the binding process is assumed to integrate single items into chunks, and chunks into episodes (Rossi-Arnaud et al., 2006). According to this specific function of WM, one could postulate that the episodic memory impairment described in SZ patients and their unaffected relatives is related to a difficulty in binding items in WM. However, only a few studies used experimental tasks to assess this capacity in SZ patients. For instance, Burglen et al. (2004) designed a task composed of successive blocks of trials in which participants were asked to remember features only (objects or locations on a grid) or their association (i.e. the objects and their associated location on the grid). Memory for features or associations was tested on each trial via a recognition paradigm (yes-no).

Patients with SZ had a poorer performance compared to controls on all conditions with a greater impairment on the associative condition (see also, Salamé et al., 2006). A recent study by Luck et al. (2008) assessed binding by comparing two conditions comprised of four letters and four spatial locations, presented either bound or separate. Participants were instructed to respond affirmatively if both items were familiar, regardless of their initial combination in the bound condition. Their results showed that both groups had better performance for bound than for separate features despite the fact that SZ patients performed significantly worse than controls for both conditions. When memory for isolated features was examined, SZ patients were impaired for spatial locations but not for letters. Regarding this latter finding, the authors suggested that the reduced memory for bound features described in SZ patients could be a consequence of a spatial deficit rather than an impairment of the binding process in WM.

The present study proposes an examination of memory for individual features and their association with either spatial or temporal context in WM. A key empirical contribution of this study is to test the capacity of SZ patients to bind individual features with temporal context in addition to spatial context within the same experimental paradigm. Testing binding with both the temporal and the spatial context in a manner that distinguishes item (or feature) memory from memory for associations allows us to establish if the binding deficit in SZ is a consequence of a spatial deficit as suggested by Luck et al. (2008), or a specific deficit that is present whatever the contextual information (spatial or temporal). In our study, the binding process was assessed via a probe-recall task, which requires the recall of contextual information (e.g. position in a sequence or location on a screen) about one selected item from a to-be-remembered (TBR) sequence. The experimental probe-recall task that we selected (similar to the one described by Dent & Smyth, 2005) is tailored to distinguish between memory for individual items (item recognition) and binding with contextual information (associative recognition).

In order to reduce the influence of confounding factors that may have an impact on cognition, our study was conducted with recent-onset SZ patients treated with second-generation antipsychotics. This way, the possibility that deficits might be related to long-

term first generation antipsychotic treatment is reduced. Previous study samples (Burglen et al., 2004; Luck et al., 2008) involved chronic patients treated with either first or second-generation antipsychotics. Moreover, a group of unaffected relatives was included in the study. Given that the genetic component of SZ has been well established (Tsuang et al., 2001), inclusion of unaffected relatives will give access to the genetic vulnerability of SZ without factors related to the illness (e.g. symptoms, co-morbid psychiatric conditions) and may allow to identify novel cognitive endophenotypes.

Consistent with the evidence that SZ patients have difficulty to encode individual features and to bind them with contextual information, we expected that their performance would be reduced for both item recognition and temporal as well as spatial associative recognition. Given that our research group previously reported impairment on a long-term (LT) associative recognition task in that same group of unaffected relatives (see Lefèbvre et al., submitted), we expected a binding impairment on the WM task.

2. Method

2.1. Participants

We recruited 25 recent-onset and clinically stabilized patients meeting DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) criteria for SZ (n=21) or SZ spectrum psychotic disorders¹⁴ (schizophreniform disorder (n=3), or delusional disorder (n=1)). All patients were taking a second-generation antipsychotic as their primary medication (see Table 1 for socio-demographical and clinical characteristics of the samples). Thirty-four of their unaffected parents are included in the study (for 9 patients, both parents participated). Patients were recruited from the Clinique Notre-Dame des Victoires (affiliated to the Centre Hospitalier Robert-Giffard, Québec City), which receives recent-onset psychotic disorders. The comparison group comprised 25 individuals, age and gender matched to patients, and 34 individuals matched for gender, age and education to the unaffected parents. The healthy control groups were recruited through advertisement in local newspapers, dental, and medical offices. The local ethics committee approved

¹⁴ Kendler et al. (1995), among others, demonstrated that these disorders are manifestations of the same underlying genetic vulnerability.

this study. All participants gave their written consent after a detailed description of the research protocol and were compensated for study participation.

Exclusion criteria for all participants were (i) a history of alcohol or substance abuse / dependence in the six months preceding the study, (ii) of a neurological illness, (iii) or of a head injury with a loss of consciousness greater than 5 minutes, (iv) current use of benzodiazepine medication on a regular basis, (v) IQ lower than 70, (vi) age less than 18 or greater than 60 years. In addition, we excluded controls and parents with a history of psychotic or bipolar disorder, as assessed with the SCID-IV (Spitzer et al., 1995) or with a cluster A Axis II disorder (paranoid, schizoid or schizotypal) as assessed with the SCID-II-Q (Spitzer et al., 1990). We excluded controls if such a diagnosis was suspected in any of their first-degree relatives.

2.2. Clinical measures and IQ estimation

Symptoms severity was evaluated by psychiatrists using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay et al., 1987). The Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS; Goldman, Skodol & Lave, 1992) was used to assess global level of social functioning. Intellectual quotient (IQ) was estimated with the Vocabulary, and Block Design subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III; Wechsler, 1997; Jeyakumar, 2004) to verify the absence of intellectual deficiency.

2.3. Experimental probe-recall task

The experimental task included two conditions (see Figure 1 for a schematic representation). The first condition (*where*) was aimed to assess encoding of item–spatial context associations whereas the second condition (*when*) was designed to assess encoding of item–temporal context associations. The sequence of presentation was counterbalanced between participants. Each condition included two practice trials and 24 experimental trials. For each trial, six letters were sequentially presented on one out of six different locations on a computer screen. The strings of six letters were formed from a pool of 17 consonants (B, C, D, F, G, H, J, K, L, M, N, P, R, S, T, V, Z). Phonologically

similar letters (e.g. M-N, F-S) were never part of the same sequence and two letters could not be presented in the same location during the same sequence. The letters were displayed one at a time at a rate of one every second (750 ms “on”, 250 ms “off”). For each trial, participants were first asked to identify among two choices which letter had been presented in that trial (item recognition) and then, to associate this item with its location on the screen or with its position in the sequence, depending on the task condition (associative recognition). Two indices of performance were derived for each condition: (i) *item recognition* – the percentage of items correctly recognized; (ii) *associative recognition* – the percentage of associations correctly reconstructed when considering only trials where the item was correctly identified.

2.3.1. Condition 1 (item – spatial context association, “Where”)

Six letters were sequentially presented in different locations on a computer screen. Participants were instructed to remember the letters and their location. Following the sequential presentation of the stimuli, two letters (one target and one lure) were shown at the bottom of the screen and six empty boxes representing the locations were presented on the screen. Participants were first asked to identify the letter presented in the trial (item recognition) and then its spatial location (associative recognition).

2.3.2. Condition 2 (item – temporal context association, “When”)

Six letters were sequentially presented in different locations on a computer screen. Participants were instructed to remember the letters and their sequence of presentation. Following the stimuli presentation, two letters (one target and one lure) were shown at the bottom of the screen and six empty boxes were presented side by side in the centre of the screen. Participants were first asked to identify the letter presented in the trial (item recognition) and then to put the letter in the box representing its position in the sequence (associative recognition).

2.4. Classical serial recall tasks

2.4.1. Digit Span Forward (WAIS-III; Wechsler, 1997)

This test consists of fourteen sequences of random digits that the examiner reads aloud at a rate of one per second. The participant has to repeat the sequences. The sequences increase in length from two to nine digits with two different trials for each sequence length. We computed the length of the longest sequence recalled by the participant, which is called digit span.

2.4.2. Spatial Span Forward (WMS-III; Wechsler, 1997)

In this test, the examiner taps blocks in predetermined sequences and the participant must reproduce the tapping pattern. The sequences increase in length from two to nine blocks and two different trials are given for each length. The spatial span, i.e. the length of the longest sequence recalled by the participant, was the measure of interest.

2.5. Data analysis

2.5.1. Experimental probe recall task

Two mixed ANOVAs, one for SZ patients and the other for unaffected parents, were conducted on the data with indices of performance (2 levels: item and association) and task conditions (2 levels: when and where) as within subjects' variables, and group (2 levels: SZ patients vs. controls or unaffected parents vs. controls) as between-subjects' variable. A Greenhouse-Geisser correction was used to adjust the values when the assumption of sphericity was not met. An alpha level of .05 (two-tailed) was used for all statistical tests.

2.5.2. Classical serial recall tasks

Two independent *t*-tests were conducted (SZ patients vs. their controls and unaffected parents vs. their controls) for both Digit Span and Spatial Span. An alpha level of .05 (two-tailed) was used for all statistical tests.

3. Results

Table 1 details socio-demographic and clinical characteristics of the samples.

3.1. Experimental probe recall task

The performance of participants on the two experimental task conditions (where and when) and for the two indices of performance (item and associative recognition) is shown on Figure 2¹⁵.

3.1.1. SZ Patients vs. controls

Comparisons between SZ patients and their controls revealed, as expected, a poorer performance in patients (group main effect; $F(1,48) = 30.63, p < .01$). The main effect of the indices of performance was significant, $F(1,48) = 234.30, p < .01$, reflecting a larger proportion of errors on associative recognition than on item recognition in both groups. The interaction between group and indices of performance was significant, $F(1,48) = 16.86, p < .01$, indicating that the level of impairment found in patients compared to controls may vary between item and associative recognition. Post-hoc independent *t*-tests revealed that the performance of patients was lower than that of controls, with large effect sizes for item recognition (when-item, $d = 0.86$ and where-item, $d = 1.21$) and associative recognition (when-association, $d = 1.21$ and where-association, $d = 1.47$). ANOVAs results also showed that the main effect of task conditions was significant, $F(1,48) = 116.26, p < .01$, revealing a higher proportion of errors for recognition of location (*where*) than for sequence (*when*). However, the interaction between group and task condition was not significant ($F < 1, p = .57$), indicating that the level of impairment found in patients did not differ significantly according to task condition. The interaction between the main effects of indices of performance and of task condition was significant, $F(1,48) = 69.85, p < .01$, indicating that performance for item and associative recognition tasks could vary depending on the

¹⁵ Given the low percentage of incorrect responses on item recognition (maximum of three errors) and thus the limited impact of a correct guess on subsequent associative recognition, we did not apply a correction for guessing on item recognition task.

TBR context (location vs. sequence). The triple interaction was not significant ($F < 1, p = .72$).

3.1.2. Unaffected parents vs. controls

The performance of unaffected parents was not significantly different from that of controls ($F < 1, p = .77$). The main effect of the index of performance was significant, $F(1,66) = 521.03, p < 0.01$, reflecting a larger proportion of errors on associative recognition than on item recognition both in the parents and in their controls. The main effect of the task condition was significant, $F(1,66) = 190.13, p < .01$, indicating that the performance may vary between recognition of location (*where*) and sequence (*when*). The interaction between the main effects of indices of performance and of task condition was significant, $F(1,66) = 173.76, p < .01$, indicating that performance for item and associative recognition tasks could vary depending on the TBR context (location vs. sequence). However, the group interactions did not reach significance (all F s < 1).

3.2. Classical serial recall tasks

The performance for the four groups on the Digit Span and the Spatial Span tasks is presented in Figure 3. Patients had a lower performance than controls both on Digit Span ($t(50) = 2.12, p < .05, d = 0.59$) and Spatial Span ($t(50) = 3.78, p < .01, d = 1.05$). The performance of unaffected parents was not significantly different from that of controls (Digit Span, $t(66) = 1.18, p = .23, d = 0.28$; Spatial Span, $t(66) = 1.82, p = 0.07, d = 0.40$).

4. Discussion

The present study underlines an overall WM impairment in SZ patients encompassing the binding process, and the capacity to encode individual features. The deficit was robust (large effect size) and was present whatever the type of contextual information (temporal or spatial). In contrast, the performance of unaffected relatives on the probe-recall task was similar to that of healthy controls. Our results confirm the patient's difficulty to bind items and locations in WM, as reported in previous studies (Burglen et al., 2004; Luck et al., 2008; Salamé et al., 2006), and extend this binding

deficit to the capacity to associate items to their temporal context. Consequently, the binding deficit observed in previous studies using task with a spatial component could not be exclusively attributed to an impairment in dealing with spatial information (though this aspect could contribute to the magnitude of the deficit observed). Since we assessed stabilized and relatively well-functioning recent-onset patients, the deficits documented in the present study were unlikely to result from confounding effects related to chronicity, treatment side-effects or from a perturbation related to acute psychotic symptoms.

The results obtained with classical serial recall tasks (Digit span and Spatial span) are in line with those obtained with the experimental task. Regarding the effect sizes, those are slightly larger for the experimental task when comparing SZ patients and controls. Thus, with SZ patients, one can study specific WM processes without reducing the sensitivity to detect a deficit. However, classical tasks yielded slightly larger effect size than the experimental task when comparing the performance of unaffected parents vs. their controls. Two factors related to methodological differences between classical serial recall and probe recall tasks could explain this pattern of results. First, in serial recall, during retrieval of the initial items of the TBR list, decay can affect the final items and thus results in lower recall for these items (Cowan et al., 1992). According to Elvevag, Weinberger and Goldberg (2001), the limited short-term memory span described in SZ patients may be due to greater forgetting during recall. Thus, one could put forward the assumption that this factor could also underline the parent's lower span. The probe recall procedure is much less vulnerable to decay as it requires recall of a single information about only one selected item from the TBR sequence. Second, serial recall tasks can overestimate errors since the items are mutually dependent (i.e. if an item is wrongly relocated to the position of another item, this item will also be wrongly located). Along with a lower recall for the last items of the sequence, error overestimation could have result in a lower span in unaffected parents compared to controls.

Regarding the overall WM impairment underlined in SZ patients, two hypotheses must be considered. First, a slowed encoding could account for the deficit. As shown by Hartman et al. (2003), SZ patients required a fivefold increase over controls in the

amount of time needed to encode stimuli in WM. In the present study, the presentation duration of the stimuli (750 ms “on” and 250 ms “off”) could have prevented a successful encoding in SZ patients resulting in impairment on both item and associative recognition tasks. However, a study by Salamé et al. (1998) demonstrated that SZ patients were impaired on some visuo-spatial WM tasks (e.g. pattern span) even when controlling for slowness (index by reading rate). A second possibility is that the memory load of the task used in the current study (six TBR items) exceeds the WM capacity of SZ patients thus resulting in an overall deficit affecting both the ability to remember individual features and their association with context. Nonetheless, Burglen et al. (2003) and Fraser et al. (2004) have documented a deficit at a relatively low level of memory load (three TBR items). In sum, it is unlikely that speed of processing or memory-load (saturation) in WM account for the overall encoding impairment observed in the present study, but future studies controlling for these potential confounding factors are needed to clarify the issue.

The seemingly adequate capacity of SZ relatives to create unified representations in WM is a rather unexpected finding for a number of reasons. First, impaired performance on associative LT memory tasks has been previously obtained in unaffected relatives (Brunelin et al., 2007; Lefèbvre et al., submitted). Second, it is generally assumed that there is a close relationship between WM – especially the episodic buffer – and the episodic LT memory system (Baddeley, 2000) and some researchers even argue there is no clear separation between short- and long-term memory systems (e.g., Nairne, 2002). Third, along the same lines, episodic LT and WM share neuroanatomical substrates (Davachi & Wagner, 2002; Schon et al., 2004; Takashima et al., 2006). One can also be safe it is not a matter of sampling. Our sample size, which may appear modest, was nevertheless similar to that of most studies in the field, and should thus have been sufficient to detect a small to moderate group difference; moreover, the very small effect sizes obtained ($d = 0,06$ for when-association; $d = 0,14$ for where-association) is another reason for concluding that it is unlikely that significant differences between groups will be observed with larger samples.

Key methodological differences between WM tasks and episodic LT memory tasks may be accountable for the apparent discrepancies in the binding ability of unaffected relatives. We propose two explanations based on the cognitive processes implicated in these tasks. A first plausible explanation is that unaffected relatives can effectively bind features together in WM but fail to consolidate them, resulting in an impaired performance on episodic LT memory tasks. However, this remains speculative and an experimental paradigm such as the delayed-matched-to-sample task could be useful to examine if maintenance of bound features is selectively impaired in unaffected relatives of SZ patients. A second explanation is that the binding deficit in unaffected parents could be related to a specific coding format. The characteristics of the TBR material are usually different between WM and LT episodic memory tasks and thus, these tasks may tap on a distinct coding format. For example, our probe-recall task requires remembering letters. In this case, the coding format is acoustic or phonologic. Alternatively, LT memory tasks used in previous studies with unaffected relatives (e.g. Brunelin et al., 2007; Lefèbvre et al., submitted) required remembering words. Here, the meaning of the material becomes relevant and could support encoding (semantic code). Thus, one may suggest that unaffected relatives have difficulty to rely on semantic information to create bound representation in memory. This hypothesis is in agreement with Tulving's conceptualization postulating that many of the operations of episodic memory remain dependant on the semantic memory (Tulving, 1993). Although the failure to use semantic information to enhance episodic memory has been documented in SZ patients (Brébion et al., 2004), little is known about semantic processing and its impact on episodic memory in unaffected relatives. Future studies providing semantic organizational strategies through a level-of-processing framework are required to identify the cognitive mechanisms underlying the LT episodic memory impairment documented in unaffected relatives.

In conclusion, future studies examining the binding process within the same participants (SZ patients and their unaffected relatives) and using both WM and episodic LT memory experimental tasks equivalent in terms of coding format would help to clarify the mechanisms underlying the binding deficit observed on LT episodic memory

tasks. The identification of a defective memory process common to SZ patients and their unaffected relatives would help us understand the genetic etiology of this complex psychiatric syndrome and delineate its neural substrate (Gur et al., 2007). Moreover, data obtained from SZ studies could be of value to test or generate hypotheses about normative human memory (for discussion, see Barch, 2006).

Role of the funding source

Funding for this study was provided by operating grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC) of Canada to Sébastien Tremblay and by a scientist award from the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ) to Marc-André Roy. Andrée-Anne Lefèbvre receives support from the FRSQ. The FRSQ and the NSERC had no further role in study design, in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

Contributors

Authors Lefèbvre, Cellard, Achim, Tremblay and Roy all contributed to drafting the manuscript. Authors Lefèbvre and Tremblay designed the experimental protocol. Authors Lefèbvre and Cellard performed the clinical interview with unaffected parents and controls and collected the experimental data. All authors have contributed to and have approved the final manuscript.

Conflict of interest

All authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgements

We are grateful to Hélène Marcaurette, Rosée Bruneau-Bhérier and Shakti Lafontan for their help in collecting the data and to Katherine Guérard for task programming.

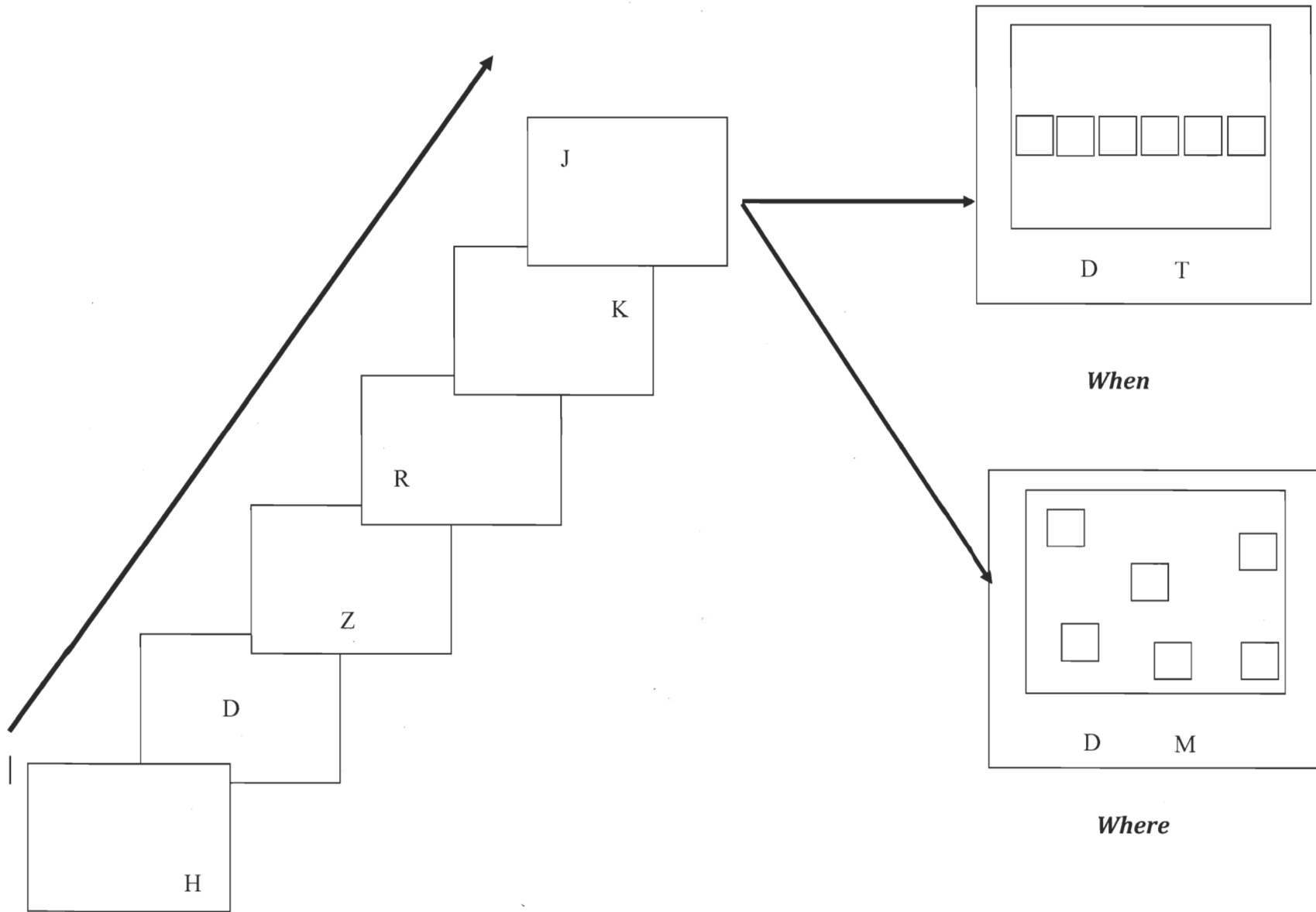


Figure 1. Schematic representation of the experimental task assessing binding in working memory.

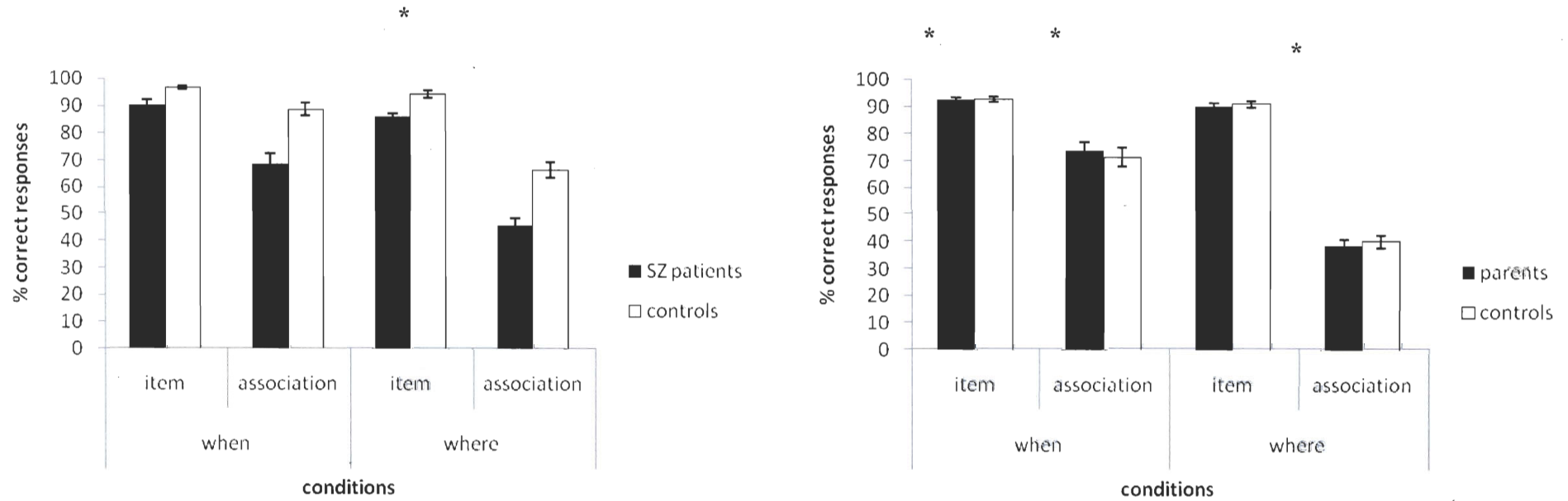


Figure 2. Percentage of correct responses for each condition for SZ patients (left panel) and unaffected parents (right panel).

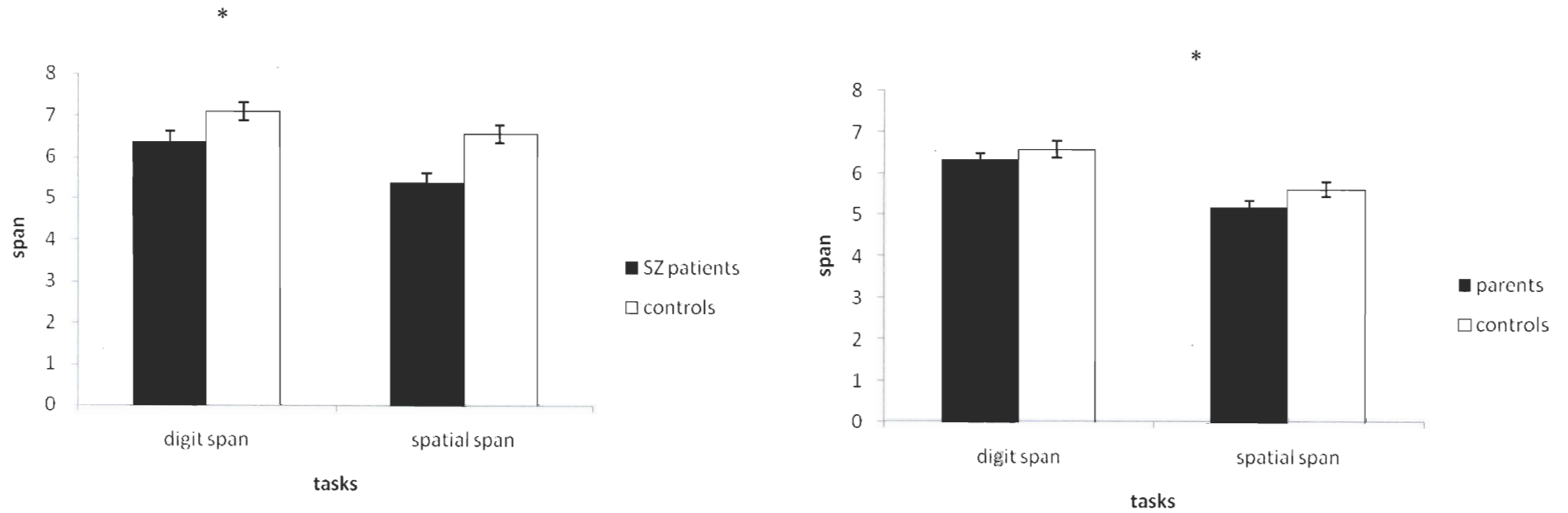


Figure 3. Maximal number of items correctly recall in 50% of trails (span) on Digit Span and Spatial Span tasks for SZ patients (left panel) and unaffected parents (right panel).

Table 1
Socio-demographic and clinical characteristics

	Patients (n=25)	Controls of patients (n=25)	Parents (n=34)	Controls of parents (n=34)
Age	23.64 (3.37)	23.36 (3.62)	52.97 (4.24)	53.29 (4.34)
Education ^a	12.72 (2.50)	15.56 (1.91)	15.00 (2.82)	15.15 (3.01)
IQ ^a	108.36 (15.43)	120.84 (7.72)	106.94 (10.06)	109.17 (10.31)
Length of illness (months)	37.7 (21.34)	—	—	—
Number of hospitalization	2.08 (1.75)	—	—	—
PANSS total	57.52 (19.12)	—	—	—
SOFAS	63.29 (14.08)	—	—	—
Medication				
Clozapine (n=4)	433.33 (115.47)	—	—	—
Quetiapine (n=7)	828.57 (427.06)	—	—	—
Olanzapine (n=6)	19.58 (7.41)	—	—	—
Risperidone * (n=8)	33.12 (12.86)	—	—	—

^a SZ patients < healthy controls, $p < .01$

* mg / two weeks

References

- American Psychiatric Association, 1994. Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV. Masson, Paris.
- Barch, D. M., 2006. What can research on schizophrenia tell us about the cognitive neuroscience of working memory? *Neuroscience* 139 (1) 73-84.
- Brébion, G., David, A.S., Jones, H., Pilowsky, L.S., 2004. Semantic organization and verbal memory efficiency in patients with schizophrenia. *Neuropsychology* 18 (2) 378-383.
- Brunelin, J., d'Amato, T., Brun, P., Bediou, B., Kallel, L., Senn, M., Poulet, E., Saoud, M., 2007. Impaired verbal source monitoring in schizophrenia: an intermediate trait vulnerability marker? *Schizophr. Res.* 89 (1-3) 287-292.
- Baddeley, A., 2000. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn. Sci.* 4 (11) 417-423.
- 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.
- Cowan, N., Day, L., Sauls, J.S., Keller, T.A., Johnson, T., Flores, L., 1992. The role of verbal output time in the effects of word-length on immediate memory. *J. Mem. Lang.* 31, 1-17.
- Danion, J.M., Rizzo, L., Bruant, A., 1999. Functional mechanisms underlying impaired recognition memory and conscious awareness in patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 56 (7) 639-644.
- Davachi, L., Wagner, A.D., 2002. Hippocampal contributions to episodic encoding: insights from relational and item-based learning. *J. Neurophysiol* 88 (2) 982-990.
- Dent, K., Smyth, M.M., 2005. Verbal coding and the storage of form-position associations in visual-spatial short-term memory. *Acta Psychol. (Amst)* 120 (2) 113-140.
- Doré, M.C., Caza, N., Gingras, N., Rouleau, N., 2007. Deficient relational binding processes in adolescents with psychosis: evidence from impaired memory for source and temporal context. *Cognit. Neuropsychiatry* 12 (6) 511-536.
- Elvevag, B., Weinberger, D.R., & Goldberg, T.E. 2001. Short-term memory for serial order in schizophrenia: a detailed examination of error types. *Neuropsychology* 15(1) 128-135.
- 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.
- Goldman, H.H., Skodol, A.E., Lave, T.R., 1992. Revising axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning. *Am. J. Psychiatry* 149 (9) 1148-1156.
- 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.
- Guillaume, F., Guillem, F., Tiberghien, G., Martin, F., Ganeva, E., Germain, M., Pampoulova, T., Stip, E., Lalonde, P., 2007. Use of the process dissociation procedure to study the contextual effects on face recognition in schizophrenia: familiarity, associative recollection and discriminative recollection. *Psychiatry Res.* 149 (1-3) 105-119.
- Gur, R.E., Calkins, M.E., Gur, R.C., Horan, W.P., Nuechterlein, K.H., Seidman, L.J., Stone, W. S., 2007. The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophr. Bull.* 33 (1) 49-68.

- 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.
- Heinrichs, R.W., Zakzanis, K.K., 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12 (3) 426-445.
- Jeyakumar, S.L.E., Warriner, E.M., Raval, V.V., Ahmad, S.A., 2004. Balancing the need for reliability and time efficiency : short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III. *Educational and Psychological Measurement* 64 (1) 71-87.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13 (2) 261-276.
- Kendler, K.S., Neale, M.C., Walsh, D., 1995. Evaluating the spectrum concept of schizophrenia in the Roscommon Family Study. *Am. J. Psychiatry* 152 (5) 749-754.
- Lepage, M., Montoya, A., Pelletier, M., Achim, A.M., Menear, M., Lal, S., 2006. Associative memory encoding and recognition in schizophrenia: an event-related fMRI study. *Biol. Psychiatry* 60 (11) 1215-1223.
- 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.
- Nairne, J.S. 2002. Remembering over the short-term: the case against the standard model. *Annu. Rev. Psychol.* 53, 53-81.
- Rizzo, L., Danion J.M., Van der Linden, M., Grangé, D., Rohmer, J.G., 1996. Impairment of memory for spatial context in schizophrenia. *Neuropsychology* 10 (3) 376-384.
- Roskies, A.L., 1999. The binding problem. *Neuron* 24 (1) 7-9.
- Rossi-Arnaud, C., Pieroni, L., Baddeley, A. 2006. Symmetry and binding in visuo-spatial working memory. *Neuroscience* 139 (1) 393-400.
- 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.
- Saykin, A.J., Gur, R.C., Gur, R.E., Mozley, P.D., Mozley, L.H., Resnick, S.M., Kester, D.B., Stafiniak, P., 1991. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch. Gen. Psychiatry* 48 (7) 618-624.
- Schon, K., Hasselmo, M.E., Lopresti, M.L., Tricarico, M.D., Stern, C.E., 2004. Persistence of parahippocampal representation in the absence of stimulus input enhances long-term encoding: a functional magnetic resonance imaging study of subsequent memory after a delayed match-to-sample task. *Journal of Neuroscience* 24(49) 11088-11097.
- Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W., 1995. *Structured Clinical Interview for the DSM-IV Disorders*. American Psychiatric Press, Washington.
- Spitzer, R.L., Williams, J.B.W., Gibbon, M., First, M.B., 1990. *SCID-II questionnaire*. American Psychiatric Press, Washington.
- Takashima, A., Jensen, O., Oostenveld, R., Maris, E., van de Coevering, M., Fernandez, G., 2006. Successful declarative memory formation is associated with ongoing activity during encoding in a distributed neocortical network related to working memory: a magnetoencephalography study. *Neuroscience* 139(1) 291-297.
- Tsuang, M.T., Stone, W.S., Faraone, S.V., 2001. Genes, environment and schizophrenia. *Br. J. Psychiatry Suppl.* 40, s18-24.
- Tulving, E., 1985. Memory and Consciousness. *Canadian Psychology* 26 (1) 1-12.
- Tulving, E., 1993. What is episodic memory. *Current Directions in Psychological Sciences* 2(3) 67-70.

- Waters, F.A., Badcock, J.C., Maybery, M.T., 2006. The 'who' and 'when' of context memory: different patterns of association with auditory hallucinations. *Schizophr. Res.* 82 (2-3) 271-273.
- Wechsler, D. (1997a). Wechsler Adult Intelligence Scale - III, Technical Manual. The Psychological Corporation, USA.
- Wechsler, D. (1997b). Wechsler Memory Scale-III, Technical Manual. The Psychological Corporation, USA.

Chapitre 4 : discussion générale

Cette discussion générale propose d'abord un rappel des objectifs et hypothèses de la présente thèse ainsi que les principaux résultats qui y sont associés. Ensuite, les résultats des deux études empiriques (chapitres 2 et 3) seront mis en parallèle et les principaux constats en découlant seront discutés. Finalement, les implications de la thèse sur les plans théorique, épidémiologique et clinique seront abordées.

Rappel des objectifs, hypothèses et principaux résultats

La présente thèse se veut une analyse des processus sous-tendant les déficits de mémoire épisodique présents chez les individus atteints de schizophrénie ou d'une psychose apparentée à la schizophrénie. De façon complémentaire, ces mêmes processus mnésiques sont étudiés chez des apparentés de premier degré non atteints afin de déterminer s'ils peuvent représenter des indices de la vulnérabilité génétique à la schizophrénie (c.à.d. endophénotypes). La composante génétique de la schizophrénie étant maintenant bien établie (Tsuang, Stone, & Faraone, 2001), l'inclusion d'un groupe d'apparentés permet d'avoir accès à l'étiologie génétique sans les facteurs de confusion associés à la maladie (p.ex. médication, symptomatologie, comorbidité, chronicité). L'identification d'un déficit mnésique commun aux individus schizophrènes et à leurs apparentés non atteints constitue l'une des premières étapes à réaliser dans la recherche d'endophénotypes (Gottesman & Gould, 2003).

L'objectif principal de la thèse est de déterminer dans quelle mesure les processus de remémoration consciente et de familiarité contribuent au déficit de mémoire épisodique décrit chez les individus atteints de schizophrénie et chez leurs apparentés non atteints (cf. chapitre 2). Deux tâches expérimentales construites sur mesure ont été employées afin d'évaluer la contribution de ces processus mnésiques. La première tâche, similaire à celle employée par Rizzo et al. (1996), combine les procédures de reconnaissance d'item (mot) et de reconnaissance associative (mot-localisation) afin d'évaluer les processus de familiarité et de remémoration consciente. La seconde tâche expérimentale évalue les associations item-item (paire de mots) et permet de calculer divers indices de performance

reflétant les processus de familiarité et de remémoration consciente. Considérant les résultats des méta-analyses sur le sujet (Achim & Lepage, 2003; Pelletier et al., 2005), une atteinte des processus de familiarité et de remémoration consciente était attendue chez les patients atteints de schizophrénie. Un déficit de remémoration consciente, de sévérité moindre, était également prédit chez les parents non atteints. Dans la mesure où le processus de familiarité est indépendant du processus de remémoration consciente selon les modèles théoriques dualistes (p.ex. Atkinson, 1973; Jacoby, 1991; Mandler, 1991; Tulving, 1985; Yonelinas, 1994), il pourrait être préservé chez les apparentés non atteints.

Les résultats des deux tâches expérimentales (item-contexte et item-item) concordent et mettent en lumière un profil d'atteinte qualitativement différent chez les individus atteints de schizophrénie et chez leurs parents non atteints. D'une part, les patients présentent une atteinte mnésique généralisée, affectant les processus de familiarité et de remémoration consciente. D'autre part, leurs parents présentent une atteinte sélective de la remémoration consciente. En somme, les résultats indiquent que l'atteinte du processus de remémoration consciente pourrait refléter la vulnérabilité génétique à la schizophrénie puisqu'elle est présente à la fois chez les patients et leurs parents non atteints et ce, peu importe le type d'association évalué (item-contexte et item-item). De plus, la magnitude du déficit de remémoration consciente, telle que représentée par les tailles d'effet, est similaire entre les patients et leurs parents (item-contexte : patients $d = 0.44$; parents $d = 0.56$; item-item : patients $d = 0.83$; parents $d = 1.04$).

L'objectif secondaire de la thèse est de mieux comprendre les mécanismes cognitifs sous-jacents à la difficulté à créer une représentation unifiée d'un épisode en mémoire à long terme, telle que mise en évidence par les résultats obtenus dans la première étude (cf. chapitre 3). L'un des processus essentiels à la création de souvenirs épisodiques est le *binding* qui permet d'associer le contenu du souvenir avec son contexte. Au niveau de la mémoire de travail, ce processus permet d'associer les items en sous-groupes (« *chunks* ») et les sous-groupes en épisodes (Rossi-Arnaud et al., 2006). Afin de tester l'hypothèse selon laquelle les patients atteints de schizophrénie et leurs parents auraient de la difficulté à créer des associations en mémoire de travail, une tâche expérimentale permettant

d'évaluer séparément la mémoire des items individuels (lettres) et des associations item-contexte (lettre-séquence, lettre-localisation) a été administrée dans le même échantillon de participants que celui étudié précédemment. Une atteinte mnésique généralisée était attendue chez les patients atteints de schizophrénie puisque des déficits affectant à la fois la mémoire de l'item et la mémoire des associations avaient déjà été décrits dans des études employant des tâches de mémoire de travail (p.ex. Burglen et al., 2004; Dreher et al., 2001). En ce qui concerne les apparentés non atteints, l'hypothèse d'une atteinte sélective de la capacité à former des associations en mémoire de travail était émise en se basant sur les résultats obtenus en utilisant des tâches de mémoire à long terme (Brunelin et al., 2007; Lefèbvre et al., soumis). Cette étude est la première à évaluer, au sein d'un même paradigme expérimental, la capacité à créer des associations avec deux types d'information contextuelle (temporelle et spatiale). De plus, elle est la première à évaluer la capacité des apparentés non atteints à former des associations en mémoire de travail en employant une tâche expérimentale. Finalement, les résultats obtenus à l'aide de la tâche expérimentale sont comparés à ceux obtenus avec des tâches classiques de mémoire de travail (empan numérique du WAIS-III et empan spatial du WMS-III), ces dernières étant davantage employées dans les études familiales en schizophrénie.

Les résultats de la tâche expérimentale soulignent des différences entre les profils de performance observés chez les patients et leurs parents en ce qui concerne les capacités à créer des associations en mémoire de travail. En effet, les patients ont une performance plus faible que les participants témoins tant sur le plan de la mémoire de l'item que de la mémoire des associations alors que la performance des parents ne diffère pas de celle de leurs participants témoins. En ce sens, la capacité à former des associations en mémoire de travail, telle qu'évaluée par la présente tâche expérimentale, ne semble pas refléter la vulnérabilité génétique à la schizophrénie. Le profil de résultats obtenus avec les tâches classiques est similaire.

Conclusions générales

La mise en parallèle des résultats des deux études incluses dans la thèse permet de tirer certaines conclusions générales quant aux capacités mnésiques des individus atteints

de schizophrénie, à l'utilité respective des tâches employées (tâches classiques et expérimentales), au lien entre les différents systèmes mnésiques (mémoire de travail et mémoire épisodique), de même qu'au lien entre les troubles mnésiques et la symptomatologie clinique. Ces différents aspects seront abordés dans les sections suivantes.

Présence d'un déficit mnésique généralisé chez les patients.

La présente thèse a mis en évidence des difficultés mnésiques étendues affectant différents contextes (verbal et spatial), différents processus mnésiques (familiarité et remémoration consciente) et différents systèmes mnésiques (mémoire de travail et mémoire épisodique à long terme) chez les individus atteints d'une psychose en début d'évolution. Ce résultat vient donc s'ajouter aux nombreuses évidences empiriques témoignant de l'importance et de l'étendue des déficits mnésiques en schizophrénie (Aleman, Hijman, de Haan, & Kahn, 1999; Saykin et al., 1991; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Clare, McKenna, Mortimer, & Baddeley, 1993). Ces résultats pourraient appuyer l'hypothèse d'une atteinte mnésique généralisée chez les patients schizophrènes, c'est-à-dire une atteinte à toutes les épreuves de mémoire épisodique et de mémoire de travail, cette hypothèse prédisant une corrélation importante entre les divers indices de performance mesurés chez les mêmes individus. Cependant, la performance des patients aux deux tâches de mémoire épisodique à long terme (item-contexte et item-item) n'est pas corrélée. De même, la performance des patients aux tâches de mémoire épisodique n'est pas corrélée avec la performance observée à la tâche de mémoire de travail (voir tableau 1 présenté en Annexe A). Bref, des processus cognitifs distincts semblent expliquer la performance déficitaire observée à ces tâches. Finalement, la mise en évidence de ces déficits dans un échantillon d'individus en début d'évolution d'une psychose, peu symptomatiques et traités avec des antipsychotiques de nouvelle génération tend à démontrer que le déficit mnésique est étroitement relié à la maladie et ne constitue pas un épiphénomène.

L'utilité des mesures spécifiques.

À quelques exceptions près (p.ex. Sponheim, Steele, & McGuire, 2004), les études visant à identifier des endophénotypes cognitifs de la schizophrénie emploient des indices de performance dérivés de tâches neuropsychologiques classiques. L'utilisation d'indices globaux de mémoire épisodique (p.ex. performance à une tâche de reconnaissance) est particulièrement utile pour distinguer les individus atteints de schizophrénie des participants témoins puisque ces indices représentent la somme de plusieurs processus mnésiques atteints. Cependant, en raison du caractère sélectif des atteintes mnésiques observées chez les apparentés, l'utilisation d'indices mnésiques globaux reflétant à la fois les processus mnésiques préservés et atteints risque de diminuer la magnitude des différences entre les apparentés et les participants témoins en diluant les résultats obtenus pour un processus atteint avec ceux obtenus pour un processus non-atteint (pour une discussion, voir Lefèbvre, Cellard, Tremblay, & Roy, 2006).

Le patron de performance observé à la tâche de paires de mots (voir chapitre 2, p. 30-31) illustre bien cet aspect. D'une part, chez les patients, la taille d'effet obtenue à l'indice global de performance (pourcentage de réponses correctes, $d = 1,12$) est supérieure à celles obtenues aux mesures spécifiques (rejet correct des nouvelles paires, $d = 0,53$; reconnaissance des paires anciennes, $d = 0,56$; rejet correct des paires recombinaées, $d = 0,83$). D'autre part, chez les parents, la taille d'effet obtenue à l'indice global de performance (pourcentage de réponses correctes, $d = 0,59$) est inférieure à celle obtenue à la mesure reflétant spécifiquement le processus atteint, c'est-à-dire la remémoration consciente (rejet correct des paires recombinaées, $d = 1,04$). Cet exemple tiré des données de la thèse démontre que l'utilisation d'indices globaux de performance est probablement sous-optimale dans l'étude de la mémoire à long terme chez les apparentés non atteints.

L'utilisation de tâches expérimentales ciblant des processus mnésiques spécifiques pourrait donc expliquer l'ampleur des différences de performance observées entre les parents non atteints et les participants témoins, telles que représentées par les tailles d'effet (d de Cohen). Comme illustré à la figure 4 du chapitre 2, la tâche de paires de mots présente une plus grande sensibilité comparativement aux tâches neuropsychologiques classiques,

mais également par rapport à la tâche expérimentale évaluant les associations item-contexte. Un déficit de plus grande magnitude pour la reconnaissance de paires comparativement à la reconnaissance du contexte a également été rapporté chez les individus atteints de schizophrénie (Achim, 2007). Il est donc possible de conclure que ces tâches, bien que faisant toutes deux appel au processus de remémoration consciente, diffèrent quant à l'un des autres processus cognitifs impliqués (p.ex. nature du processus décisionnel). Cette avenue demeure inexplorée actuellement et le développement de tâches expérimentales s'intéressant à cet aspect pourrait permettre de raffiner davantage l'étude des endophénotypes cognitifs associés à la schizophrénie.

Un léger avantage des tâches classiques de rappel sériel comparativement à la tâche expérimentale est observé en mémoire de travail quant à la magnitude des différences entre les apparentés et leurs témoins (séquence-association $d = 0,06$; localisation-association $d = 0,14$ vs. empan numérique $d = 0,28$; empan spatial $d = 0,40$). Ce résultat pourrait toutefois s'expliquer par certaines faiblesses méthodologiques des tâches classiques de rappel sériel utilisant une mesure globale de performance tel l'empan. Premièrement, durant le rappel sériel, les derniers items de la séquence sont plus susceptibles de s'estomper de la mémoire de travail durant le rappel des items précédents, résultant en un plus faible rappel pour les items terminaux (Cowan, Day, Sauls, Keller, Johnson, & Flores, 1992). Cet effet est d'autant plus marqué chez les individus atteints de schizophrénie (Elvevag, Weinberger, & Goldberg, 2001) et pourrait avoir contribué au profil de performance observé chez les parents à la tâche de rappel sériel. La procédure utilisée dans la tâche expérimentale (*probe recall*) permet de limiter l'impact de ce facteur de confusion puisqu'elle requiert le rappel d'un seul item parmi l'ensemble des items à maintenir en mémoire de travail. Deuxièmement, la procédure de rappel sériel peut mener à une surestimation du nombre d'erreurs puisque les items sont mutuellement dépendants (c.à.d. que si un item est incorrectement rappelé à la position d'un autre item, cet autre item sera automatiquement rappelé à une position inexacte). Combinée à un plus faible rappel pour les derniers items de la séquence, cette surestimation des erreurs pourrait avoir résulté en un plus faible empan chez les parents. L'analyse des erreurs produites durant le rappel sériel est une méthode permettant d'examiner les différents mécanismes pouvant sous-tendre un faible

empan (p.ex. voir Elvevag, Weinberger, & Goldberg, 2001). Par exemple, une plus grande proportion d'erreurs de mouvement (p.ex. ABCDE rappelé ACBDE) pourrait refléter l'utilisation de stratégies mnémoriques différentes ou moins efficaces. Ensuite, si la sensibilité à l'interférence est un facteur contributif de la faible performance au rappel sériel alors un nombre élevé d'intrusions devrait être noté (ABCDE rappelé ABXDE). Finalement, une perte d'information durant le rappel mènerait à un nombre plus élevé d'omissions à la fin de la séquence (ABCDE rappelé ABCE_).

En conclusion, l'utilisation de mesures spécifiques devrait être favorisée dans les études familiales et ce, pour deux raisons principales. D'abord, elles permettent de mieux comprendre les processus déficitaires à l'origine d'une faible performance et d'identifier les déficits communs aux apparentés et aux individus atteints. Ensuite, les mesures dérivées des tâches expérimentales sont habituellement moins sujettes aux lacunes méthodologiques pouvant limiter l'interprétation des résultats puisque ces tâches ont été conçues spécifiquement pour examiner la question d'intérêt. L'utilisation des paradigmes issus de la psychologie cognitive expérimentale dans l'étude de la cognition en schizophrénie est d'ailleurs prônée par plusieurs (Luck & Gold, 2008; MacDonald & Carter, 2002 ; Strauss & Summerfelt, 2003).

Lien entre la mémoire de travail et la mémoire épisodique.

La deuxième étude (cf. chapitre 3) a permis de tester l'hypothèse selon laquelle une difficulté dans la capacité à lier des éléments en mémoire de travail pourrait être l'un des mécanismes impliqués dans le déficit observé aux tâches de mémoire épisodique. Une corrélation significative est mise en évidence entre une mesure de remémoration consciente (discrimination des paires anciennes vs. recombinaisons) et une mesure de *binding* en mémoire de travail (localisation-association) laissant croire que des processus cognitifs semblables pourraient être sollicités durant la performance à ces tâches (voir tableau 2 en Annexe A). Cependant, l'absence de déficit à la tâche de mémoire de travail observé chez les parents non atteints est un résultat plutôt inattendu compte tenu de leur performance déficitaire aux tâches de mémoire épisodique. Deux hypothèses, non mutuellement exclusives, peuvent être avancées pour expliquer ce patron de résultat.

Selon une première hypothèse, les parents non atteints auraient la capacité de créer des associations en mémoire de travail, mais ils ne parviendraient pas à consolider ces dernières ce qui expliquerait leur performance déficitaire aux épreuves de mémoire à long terme. L'utilisation d'un paradigme expérimental tel le « *delayed-matched-to-sample task* » pourrait se révéler utile afin d'examiner l'intégrité du processus de consolidation chez les apparentés. Ce type de tâche est fréquemment employé dans les études s'intéressant à la mémoire de travail et implique la reconnaissance d'un stimulus préalablement présenté. Les essais au cours desquels la phase de reconnaissance suit immédiatement la présentation du stimulus sont comparés avec les essais où la reconnaissance est évaluée après de plus longs délais (p.ex. 4 secondes, 12 secondes). Il est postulé qu'un nombre plus élevé d'erreurs dans les conditions de « reconnaissance différée » comparativement à la condition de « reconnaissance immédiate » reflète une perturbation des processus de consolidation (ou de maintien) en mémoire de travail. Bien que ce paradigme ait déjà été employé avec les individus souffrant de schizophrénie (p.ex. Mathes et al., 2005), à ce jour il ne semble pas avoir été appliqué à l'étude des apparentés non atteints.

Selon une deuxième hypothèse, les caractéristiques inhérentes aux tâches employées pourraient avoir influencé le patron de résultats. Une des principales différences entre les tâches de mémoire de travail et de mémoire à long terme employées dans la présente thèse réside dans le type d'encodage, qui lui est déterminé par le type de matériel utilisé (Baddeley, 2003). Les tâches de mémoire à long terme employées dans la première étude requièrent de mémoriser des mots (code sémantique) alors que la tâche de mémoire de travail de la deuxième étude requiert de mémoriser des lettres (code phonologique ou acoustique). Chez la population atteinte de schizophrénie, les liens entre les troubles de mémoire épisodique et les difficultés d'ordre sémantique ont été clairement établis. Par exemple, les patients schizophrènes n'utilisent pas spontanément des regroupements sémantiques pour faciliter la mémorisation de l'information, la performance mnésique globale étant corrélée avec ce type de traitement (Brébion, Amador, Smith, & Gorman, 1997; Saykin et al., 1991; Gold et al., 1992).

Des études empiriques menées auprès de populations dites « normales » ont permis de démontrer que la récupération basée sur la remémoration consciente était favorisée lorsque l'encodage impliquait un traitement sémantique (p.ex. est-ce que le mot est abstrait ou concret?), comparativement à un encodage axé sur les caractéristiques perceptives du stimulus (p.ex. est-ce que le mot est imprimé en lettres minuscules ou majuscules?) (Yonelinas, 2002). Le traitement sémantique requis dans les tâches de mémoire à long terme pourrait donc expliquer, du moins partiellement, le déficit de remémoration consciente observé chez les apparentés non atteints. En effet, les apparentés présenteraient eux aussi des difficultés à utiliser l'information de nature sémantique pour faciliter le rappel : certains bénéficient moins des indices sémantiques lors du rappel comparativement aux participants témoins alors que d'autres ont significativement plus de difficulté à utiliser les regroupements sémantiques (Sitskoorn, Ebisch, Appels, Nuyen, & Kahn, 2004). L'étude de Bonner-Jackson, Csermansky, & Barch (2007) a examiné l'effet des niveaux de traitement (sémantique ou perceptuel) sur la performance mnésique des apparentés non atteints. Leurs résultats ont montré que la performance des apparentés (fratrie) s'améliore lorsqu'ils sont orientés vers un traitement sémantique et ce, dans la même mesure que la performance des participants témoins. Cependant, les résultats d'imagerie ont mis en évidence un patron d'activation plus étendu dans les régions frontales chez les apparentés comparativement aux témoins lors des conditions exigeant un traitement sémantique, laissant croire à un mécanisme de compensation.

En modifiant légèrement certaines des tâches expérimentales utilisées dans la présente thèse, des études futures pourront clarifier la contribution du traitement sémantique. Ainsi, par exemple, la tâche de paires de mots pourrait être modifiée afin d'inclure une condition expérimentale où le participant devrait effectuer un traitement sémantique sur les mots à mémoriser (p.ex. composer une phrase intégrant les deux mots). Il serait intéressant de voir si la performance des parents non atteints se normalise lorsqu'ils sont orientés vers une stratégie d'encodage impliquant un traitement sémantique.

Troubles mnésiques et symptomatologie.

Selon l'approche de la psychopathologie cognitive (Danion & Marczewski, 2001), la présence de déficits cognitifs pourrait jouer un rôle dans le développement de certains symptômes. La présence de troubles mnésiques sévères et étendus pourrait prédisposer au développement de la symptomatologie psychotique. À titre d'exemple, les informations faiblement encodées tendent à être plus facilement attribuées à une source externe plutôt qu'à l'individu lui-même (« *it-had-to-be-you-effect* »; Johnson et Raye, 1981). Bentall et al. (1991) postulait d'ailleurs que les hallucinations découlaient d'une tendance à attribuer ses propres pensées ou paroles à une source extérieure. Cette hypothèse est également en accord avec la théorie de Frith (1992) selon laquelle les individus schizophrènes n'auraient pas conscience de l'effort de production associé à leurs actes et à leurs pensées et, de ce fait, les attribueraient à tort à autrui. Cette erreur serait à l'origine des délires d'influence et des hallucinations retrouvées en schizophrénie. En ce sens, certaines études ont établi une corrélation positive entre la présence d'hallucinations auditives et les troubles de la remémoration consciente (Brunelin et al., 2007; Waters, Badcock, & Maybery, 2006, mais voir Moritz, Woodward, & Ruff, 2003). Cependant, dans le cadre de la présente thèse, aucune relation significative ne fut mise en évidence entre la symptomatologie positive et les indices/conditions reflétant le processus de remémoration consciente. Des différences sur le plan des caractéristiques de l'échantillon étudié pourraient expliquer l'absence de corrélation observée dans la présente thèse. Par exemple, la faible occurrence de symptômes positifs (SAPS total : $15,17 \pm 17,59$ sur un maximum de 150, médiane = 6) pourrait avoir réduit la puissance des analyses corrélationnelles. Le modèle théorique de Johnson, Hashtroudi et Lindsay (1993) offre également un cadre intéressant pour l'interprétation de ces observations en apparence contradictoires.

Selon ces auteurs, la mémoire de source (correspondant globalement au processus de remémoration consciente) est impliquée dans trois situations. La première, appelée *reality monitoring*, réfère à la capacité d'attribuer un souvenir à une source interne ou externe. La deuxième, nommée *internal source monitoring*, correspond par exemple à la capacité de distinguer une chose à laquelle nous avons pensé d'une chose que nous avons dit. La troisième, appelée *external source monitoring*, réfère à la capacité de distinguer

entre des souvenirs provenant de deux sources externes différentes dont l'exemple classique est la capacité d'attribuer un souvenir (phrase ou action) à une personne A ou à une personne B. Les tâches expérimentales employées dans la présente thèse s'inscriraient dans cette troisième catégorie alors que les tâches utilisées dans les études ayant révélé un lien avec les symptômes positifs de la schizophrénie correspondent à des exemples typiques de *reality monitoring*.

De nombreuses études empiriques ont démontré qu'une faible performance enregistrée à l'une de ces situations (*reality monitoring*, *internal source monitoring* ou *external source monitoring*) ne s'accompagne pas nécessairement d'un déficit aux autres situations (Hashtroudi et al., 1989; Foley & Johnson, 1985; Harvey, 1985). De fait, de subtiles différences quant aux processus cognitifs impliqués sont possibles et conséquemment, des patrons de relation différents pourraient être observés avec la symptomatologie. Ainsi, il est possible de croire que les symptômes positifs de la schizophrénie pourraient être reliés à des difficultés à distinguer la source interne ou externe d'un souvenir (*reality monitoring*) sans pour autant être relié à un déficit dans la capacité à associer un item à son contexte (*external source monitoring*). De plus, l'absence de relation entre la symptomatologie positive et le déficit de remémoration consciente observé dans la présente thèse apparaît logique compte tenu que les parents non atteints présentent un déficit de magnitude similaire à celui observé chez les patients, sans toutefois manifester les symptômes positifs associés à la schizophrénie.

Les déficits dans l'association d'un item à son contexte (*external source monitoring*) pourraient donner lieu à des manifestations cliniques autres que les symptômes positifs de la maladie. Par exemple, la difficulté à intégrer les souvenirs autobiographiques dans leur contexte spatio-temporel pourrait donner lieu à des perturbations sur le plan identitaire (Tulving, 1985). Une diminution dans la capacité à créer des représentations mnésiques riches en informations contextuelles ou affectives pourrait limiter la capacité d'un individu à apprendre de ses expériences antérieures et ainsi causer certains troubles d'adaptation dans la vie quotidienne (Huron, 2000). La présence de difficultés mnésiques pourrait également avoir un impact délétère sur l'estime de soi ou encore limiter la

personne dans ses relations sociales. Toutes ces difficultés pouvant être à la fois présentes chez les individus atteints de schizophrénie et chez leurs parents non atteints.

Aspects à considérer lors de l'interprétation des résultats.

D'une part, la présente thèse dispose de plusieurs forces sur le plan méthodologique. D'abord, l'utilisation de tâches expérimentales a permis de mieux comprendre la contribution des différents processus sous-tendant le déficit de mémoire épisodique observé aux tâches neuropsychologiques classiques. Les tâches expérimentales sont de plus en plus employées dans l'étude du fonctionnement cognitif des individus atteints de schizophrénie, mais leur utilisation dans les études familiales demeure exceptionnelle (pour des exemples, voir Bonner-Jackson et al., 2007; Sponheim et al., 2004). Dans la deuxième étude, l'inclusion de tâches neuropsychologiques classiques (empan numérique et empan spatial) a également permis de comparer l'utilité respective des approches expérimentale et classique. Ensuite, la réalisation des expérimentations auprès d'un même échantillon de participants constitue un avantage non négligeable de la thèse. En effet, cela élimine les variations inter-échantillons comme explication des différences observées dans la performance aux tâches, facilitant ainsi l'interprétation des résultats. Finalement, le choix de la population clinique (jeunes adultes en début d'évolution d'une psychose traités avec des antipsychotiques de seconde génération), l'inclusion d'un groupe d'apparentés non atteints (qui sont les parents des patients inclus dans l'étude) ainsi que l'attention portée à la sélection des participants témoins (appariement et critères d'exclusion équivalents) permettent de diminuer l'impact des facteurs de confusion sur les résultats.

D'autre part, certaines caractéristiques de l'échantillon doivent être considérées lors de l'interprétation des résultats de la présente thèse. D'abord, le groupe de patients est composé exclusivement d'hommes, alors que la prévalence à vie pour la maladie est approximativement la même pour les deux sexes (APA, 1994). Toutefois, la maladie tend à débiter plus tôt chez les hommes (Leung & Chue, 2000) et ces derniers sont donc sur-représentés au début de l'âge adulte. Le recrutement du groupe clinique a été effectué dans une clinique spécialisée dans le traitement de jeunes en début d'évolution d'un trouble psychotique dont la clientèle est, de fait, majoritairement composée d'hommes. La

généralisation des résultats de la présente thèse aux femmes atteintes de schizophrénie doit se faire avec prudence puisque certaines données disponibles dans la littérature indiquent la présence de déficits cognitifs plus sévères chez les patients de sexe masculin (Leung & Chue, 2000, mais voir Halari et al., 2004). Par ailleurs, les femmes atteintes de schizophrénie ne semblent pas présenter un profil cognitif différent de celui des hommes. À l'opposé, les femmes sont sur-représentées dans notre groupe d'apparentés (68,60%) alors qu'une étude a mis en évidence des déficits mnésiques plus accentués chez les apparentés de sexe féminin que chez les apparentés de sexe masculin (Kremen et al., 1997, mais voir Sitskoorn et al., 2004). En raison d'un seuil plus élevé de déclenchement de la maladie chez les femmes (Faraone et al., 2000), ces dernières pourraient présenter plus d'atteintes cognitives que les hommes sans pour autant développer la maladie, et de fait demeureraient incluses dans le groupe d'apparentés non atteints. Toutefois, les analyses effectuées sur notre échantillon d'apparentés n'ont pas permis de démontrer d'effet du sexe.

Sur le plan statistique, certaines caractéristiques cliniques des patients ont pu contribuer à réduire la puissance des analyses corrélationnelles. Par exemple, la faible occurrence des symptômes positifs dans le présent échantillon (médiane SAPS = 6) pourrait avoir contribué à l'absence de corrélation significative entre la symptomatologie positive et le trouble de remémoration consciente. De plus, les patients inclus dans la présente thèse présentent une altération relativement légère du fonctionnement social (médiane SOFAS = 61; étendue 35-85). Pour ces raisons, il apparaît donc possible que des corrélations réelles, quoique de faible magnitude, n'aient pas été détectées. Ainsi, l'absence de corrélation doit être interprétée avec prudence. Dans la présente thèse, l'examen des relations entre la cognition et les variables cliniques avait avant tout une visée exploratoire. Dans la mesure où cette relation devrait être davantage documentée, l'inclusion de patients schizophrènes se situant aux extrémités du continuum sur une variable clinique (p.ex. symptomatologie positive ou fonctionnement social) pourrait s'avérer utile. Par exemple, en employant cette technique, Lehoux et al. (2003) ont mis en évidence une corrélation significative entre une mesure de mémoire épisodique (Associate Learning, WMS-III) et le fonctionnement social.

Contributions de la thèse.

Contributions sur le plan théorique.

D'une part, la compréhension des troubles mnésiques présents chez les populations cliniques se doit d'être basée sur des modèles théoriques construits à partir des données empiriques recueillies auprès de la population dite normale. D'autre part, l'étude des populations cliniques contribue à la compréhension du fonctionnement normal de la mémoire en appuyant ou en réfutant certains postulats théoriques ou bien en mettant en lumière des patrons de résultats que les théories ne peuvent encore expliquer. En ce sens, les données obtenues dans la présente thèse peuvent contribuer à la compréhension du fonctionnement de la mémoire.

D'abord, la mise en évidence d'une simple dissociation entre les processus de familiarité et de remémoration consciente chez les apparentés non atteints s'ajoute aux données cliniques appuyant l'existence de deux processus distincts sous-tendant la reconnaissance (« *dual-process theory* »). Le patron de performance opposé, c'est-à-dire l'atteinte du processus de familiarité accompagnée de la préservation du processus de remémoration consciente a été documenté chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (Davidson, Anaki, Saint-Cyr, Chow, & Moscovitch, 2006) de même que chez une patiente ayant subi une résection des structures du lobe temporal antérieur (Bowles et al., 2007).

Ensuite, la préservation des capacités à encoder des associations en mémoire de travail chez les apparentés ainsi que la présence d'une atteinte de plus grande magnitude à la tâche de paires de mots souligne la contribution potentielle du traitement sémantique au déficit de mémoire épisodique. En ce sens, les données de la présente thèse pourraient appuyer l'organisation hiérarchique des systèmes mnésiques proposée par Tulving (1985). Selon ce modèle, les différents systèmes mnésiques sont imbriqués les uns dans les autres et les systèmes de haut niveau dans la hiérarchie sont dépendants des systèmes de plus bas niveaux. Ainsi, la mémoire épisodique est perçue comme un sous-système spécialisé de la mémoire sémantique, laquelle devient un sous-système spécialisé de la mémoire procédurale. Suivant ce modèle, l'encodage d'une information dans un système supérieur

(p.ex. mémoire épisodique) ne pourrait se faire adéquatement si l'encodage est défaillant à un niveau inférieur (p.ex. mémoire sémantique).

Finalement, la comparaison des performances des participants témoins « jeunes adultes » (âge moyen $23,38 \pm 3,55$ ans) et « adultes » (âge moyen: $53,43 \pm 4,35$ ans) permet de recueillir de l'information quant à l'impact du vieillissement sur la remémoration consciente et le processus de *binding* en mémoire de travail (voir l'annexe B pour la présentation des résultats ainsi qu'une discussion). À leur tour, les résultats de cette analyse permettent de générer une nouvelle hypothèse quant à l'absence de différence entre les apparentés et leurs témoins à la tâche de mémoire de travail.

Contributions sur le plan de l'épidémiologie.

Les données de la thèse ont, avant tout, permis d'appuyer la pertinence de l'utilisation des endophénotypes cognitifs dans l'étude de la schizophrénie. En effet, des réserves quant à l'utilité des endopénotypes cognitifs avaient été émises devant le recoupement important entre les performances des apparentés et des participants témoins à différentes épreuves neuropsychologiques classiques (Sitskoorn, Aleman, Ebisch, Appels, & Kahn, 2004). La magnitude des tailles d'effet obtenues dans la présente thèse démontre bien que les tâches expérimentales permettant d'évaluer le processus de remémoration consciente distinguent adéquatement les apparentés des participants témoins. L'inclusion de tâches expérimentales, conçues spécifiquement pour identifier des processus cognitifs défectueux, semble donc une avenue prometteuse pour l'identification de marqueurs cognitifs de la vulnérabilité génétique à la schizophrénie (Heinrichs, 2005). L'étude des corrélations entre la performance des patients et de leurs parents non atteints constitue également une avenue intéressante pour la compréhension de l'architecture cognitive impliquée dans cette pathologie. La présence d'une corrélation entre la performance des patients pour une variable donnée et celle de leurs parents pour cette même variable pourrait en effet suggérer que ce déficit est, d'une part, relié à la vulnérabilité génétique à la schizophrénie et d'autre part, que ce déficit constitue l'une des dimensions cognitives de la maladie. Si en plus d'une telle corrélation, une association entre la performance aux tâches de mémoire de travail et de mémoire épisodique était documentée, cela pourrait signifier

que la capacité à former des associations en mémoire est sous-tendue par une vulnérabilité génétique commune alors que l'absence d'une association entre la performance aux tâches de mémoire de travail et de mémoire épisodique pourrait suggérer qu'il s'agit de deux dimensions distinctes dans la transmission de la maladie. Chacun de ces patrons de résultats a des implications distinctes pour la conduite des analyses génétiques subséquentes. L'analyse corrélacionnelle exploratoire effectuée dans le cadre de la présente thèse (voir tableau 3 de l'annexe A) n'a pas permis de mettre évidence de relation entre la performance des patients et celle de leurs parents. L'analyse des données individuelles laisse cependant entrevoir une faible association entre la performance des patients et celle de leurs parents sur une variable évaluant la capacité à former des associations en mémoire à long terme (nombre de paires recombinaées correctement rejetées). Il pourrait être intéressant d'examiner cette relation dans un échantillon de taille plus imposante.

Contributions sur le plan clinique.

La mise en évidence d'une atteinte de la familiarité chez les individus souffrant de schizophrénie, mais pas chez leurs apparentés non atteints pourrait avoir des implications sur le plan de la détection et de l'intervention précoce. Cependant, avant d'en arriver là, trois étapes préalables devront être franchies. Dans un premier temps, le profil mnésique mis en lumière dans la présente thèse devra être reproduit dans des échantillons indépendants. Dans un deuxième temps, la spécificité de ce profil mnésique à la schizophrénie et à ses psychoses apparentées devra être évaluée. En ce sens, les résultats de Glahn et al. (2006) portent à croire que des mécanismes distincts peuvent sous-tendre les difficultés mnésiques présentées par les individus atteints de schizophrénie et les individus atteints d'un trouble bipolaire. Dans un troisième temps, il sera nécessaire de mettre en place des études prospectives afin d'évaluer si les enfants et les adolescents présentant la double atteinte mnésique (familiarité et remémoration consciente) sont plus à risque que la population générale de développer la schizophrénie ou une psychose apparentée. Le cas échéant, la présence d'un profil mnésique caractéristique chez un individu à risque élevé de développer la schizophrénie pourrait être un élément contribuant au dépistage précoce et à la mise en place d'intervention thérapeutique.

Une meilleure compréhension des processus mnésiques sous-tendant le trouble de mémoire épisodique chez les personnes souffrant de schizophrénie pourrait avoir des implications sur le plan de l'intervention neuropsychologique et clinique. Dans une perspective de remédiation cognitive, il est essentiel que les interventions soient guidées par une compréhension détaillée des processus cognitifs sous-tendant les difficultés objectivées. Par exemple, plusieurs études ont démontré que la performance des patients schizophrènes s'améliore significativement lorsqu'ils sont orientés vers des stratégies efficaces d'encodage (Paul, Elvevag, Bokas, Weinberger, & Goldberg, 2005; Ragland et al., 2003). Il est donc possible de croire qu'ils pourraient bénéficier d'enseignements leur exposant des stratégies afin d'encoder efficacement l'information contextuelle ou d'entraînement cognitif visant spécifiquement le processus de remémoration consciente (Jennings & Jacoby, 2003). Le raffinement des techniques de remédiation cognitive constituerait une avancée importante sur le plan des traitements offerts puisque ce type d'intervention a un impact positif sur les performances cognitives ($0,39 < d < 0,54$), mais également sur la symptomatologie ($d=0,28$) et le fonctionnement ($d=0,35$) (McGurk, Twamley, Sitzer, McHugo & Mueser, 2007). Dans une perspective clinique, une explication simplifiée des troubles mnésiques pourrait être incluse dans les thérapies d'orientation cognitive-comportementale afin d'amener le patient à douter des inférences basées uniquement sur des souvenirs.

Conclusion.

La présente thèse a permis de confirmer l'utilité des devis inspirés de la psychologie cognitive expérimentale dans la caractérisation des déficits de mémoire épisodique décrits chez les individus atteints de schizophrénie, mais également dans la recherche d'indices cognitifs pouvant refléter la vulnérabilité génétique à cette pathologie chez les apparentés non atteints. La mise en évidence de déficits cognitifs communs aux patients et à leurs apparentés non atteints ainsi que la compréhension des relations entre les performances cognitives et les structures cérébrales permettra de faire avancer les connaissances sur l'étiologie de la maladie.

Annexe A

Résultats des analyses corrélationnelles

Tableau 1

Corrélations entre les variables reflétant la capacité à mémoriser les associations chez les patients atteints de schizophrénie (n=25)

	Mémoire à long terme			Mémoire de travail	
	Reconnaissance de la localisation	Rejet correct des paires recombinaées	Discrimination des paires anciennes vs. recombinaées	Séquence : association	Localisation : association
Reconnaissance de la localisation	—	0,22	0,05	-0,08	-0,008
Rejet correct des paires recombinaées		—	0,63 *	0,22	0,14
Discrimination des paires anciennes vs. recombinaées			—	0,33	0,34
Séquence : association				—	0,53*
Localisation : association					—

* $p < 0,01$

Tableau 2

Corrélations entre les variables reflétant la capacité à mémoriser les associations chez les parents non atteints (n=34)

	Mémoire à long terme			Mémoire de travail	
	Reconnaissance de la localisation	Rejet correct des paires recombinaées	Discrimination des paires anciennes vs. recombinaées	Séquence : association	Localisation : association
Reconnaissance de la localisation	—	0,10	0,15	0,14	0,10
Rejet correct des paires recombinaées		—	0,70**	0,14	0,40*
Discrimination des paires anciennes vs. recombinaées			—	0,01	0,35*
Séquence : association				—	0,35*
Localisation : association					—

** $p < 0,01$

* $p < 0,05$

Tableau 3

Corrélations de Spearman entre les performances des patients atteints de schizophrénie (n=25) et de leurs parents (n=25) sur les variables reflétant la capacité à former des associations en mémoire

Variables	<i>r</i>	<i>p</i>
Reconnaissance de la localisation	-0,006	0,97
Rejet correct des paires recombinaées	-0,09	0,65
Discrimination des paires anciennes vs. recombinaées	-0,03	0,87
Séquence : association	-0,04	0,82
Localisation : association	-0,16	0,45

Annexe B

Effet de l'âge sur la capacité à mémoriser les associations

Présentation de la problématique

L'inspection visuelle de la performance des groupes témoins laissait croire que l'âge pouvait avoir un effet sur la capacité à créer une représentation unifiée en mémoire. Jusqu'à maintenant, les données disponibles dans la littérature sont basées sur la comparaison de la performance de jeunes sujets (p.ex. 18-35 ans) et de sujets âgés (p.ex. 60-90 ans). Les données recueillies auprès des participants témoins de notre étude constituent donc une opportunité de vérifier si les modifications reliées au vieillissement sont observables dès le milieu de l'âge adulte. De plus, l'analyse de la performance des participants témoins pourrait apporter un éclairage nouveau sur certains résultats de la thèse et augmenter la validité des différences inter-groupes observées.

Introduction

La diminution des capacités de la mémoire épisodique avec l'âge est bien documentée dans la littérature. Une des hypothèses émises pour expliquer cette difficulté postule que les aînés présenteraient une diminution de la capacité à former et à récupérer des associations entre les unités d'information (*associative deficit hypothesis – ADH*, Naveh-Benjamin, 2000). Une récente méta-analyse a d'ailleurs appuyé cette théorie en démontrant un effet plus marqué de l'âge sur les tâches de mémoire associative comparativement aux tâches de mémoire d'item (Old & Naveh-Benjamin, 2008). Cette difficulté à créer des associations est également documentée au niveau de la mémoire de travail (Mitchell, Johnson, Raye, Mather, & D'Esposito, 2000). À la lumière des données des études sur le vieillissement, il est attendu que les participants témoins adultes de notre étude présentent plus de difficultés à créer des associations en mémoire à long terme et en mémoire de travail comparativement aux participants témoins jeunes adultes. Aucune différence entre les groupes n'est attendue quand à la capacité à mémoriser les items individuels.

Analyses statistiques

Des tests-*t* pour échantillons indépendants ont été conduits afin de comparer la performance des jeunes adultes (âge moyen $23,38 \pm 3,55$ ans) et des adultes (âge moyen $53,43 \pm 4,35$ ans) sur les variables évaluant la capacité à mémoriser les items individuels (reconnaissance de l'item) et les associations en mémoire à long terme (reconnaissance de la localisation, nombre de paires réarrangées correctement rejetées et indice de discrimination des paires anciennes vs. recombinaées).

Une ANOVA mixte a également été effectuée sur les données de la tâche évaluant la capacité à former des associations en mémoire de travail. Les indices de performance (2 niveaux : item et association) et les conditions de la tâche (2 niveaux : où et quand) en sont les variables intra-sujet alors que le groupe (2 niveaux : jeunes adultes et adultes) en constitue la variable inter-sujet. La correction de Greenhouse-Greisser est appliquée lorsque le postulat de sphéricité n'est pas respecté. Le seuil de significativité est fixé à 0,05 (bilatéral) pour tous les tests statistiques.

La figure 1 présente la performance des jeunes adultes et des adultes aux différentes variables reflétant la mémoire de l'item et des associations. Les groupes ne diffèrent pas entre eux quant à la reconnaissance de l'item, $t(59) = 1,26$, $p = 0,21$. En ce qui concerne la capacité à former des associations en mémoire, il n'y a pas de différence entre les groupes quant à la reconnaissance de la localisation, $t(59) = 1,72$, $p = 0,08$, quant au nombre de paires recombinaées correctement rejetées, $t(57) = 0,06$, $p = 0,95$, ni quant à la discrimination des paires anciennes vs. recombinaées, $t(57) = 0,62$, $p = 0,53$.

La figure 2 présente la performance des jeunes adultes et des adultes à la tâche évaluant la capacité à former des associations en mémoire de travail. Les résultats de l'ANOVA montrent un effet de groupe, $F(1,52) = 35,05$, $p < 0,01$, les adultes ayant une performance plus faible que les jeunes adultes. L'effet de l'indice de performance (item ou association) est significatif, $F(1,57) = 292,07$, $p < 0,01$, indiquant une plus grande proportion d'erreurs lors de la reconnaissance d'associations que lors de la reconnaissance

d'items et ce, pour les deux groupes. L'interaction entre le groupe et l'indice de performance est significatif, $F(1,57) = 31,27$, $p < 0,01$, suggérant que les difficultés présentées par les adultes peuvent être modulées par le type d'information à mémoriser (items seuls ou associations). Les analyses *post hoc* révèlent que la performance des adultes est significativement plus faible que celle des jeunes adultes pour l'association des items avec le contexte temporel, $t(57) = 3,58$, $p < 0,01$, de même qu'avec le contexte spatial, $t(57) = 6,91$, $p < 0,01$. La mémorisation des items seuls est également problématique pour les adultes dans la condition temporelle, $t(57) = 2,98$, $p < 0,01$, alors que seule une différence marginale est observée dans la condition spatiale, $t(57) = 1,87$, $p = 0,06$.

Discussion

Cette analyse révèle trois principaux résultats. Premièrement, les jeunes adultes et les adultes ne se distinguent pas quant à leur capacité de mémoriser des items et des associations en mémoire à long terme. Les modifications liées au vieillissement n'apparaissent donc pas influencer significativement la performance des participants témoins des parents lors des tâches de mémoire à long terme. Les difficultés à former des associations en mémoire à long terme pourraient donc être caractéristiques d'un âge plus avancé. Il est cependant intéressant de souligner que la seule différence marginale observée entre les groupes ($p = 0,08$) concerne l'association avec le contexte spatial; ce type d'association donnant lieu aux plus grandes tailles d'effet dans les études sur le vieillissement (Old & Naveh-Benjamin, 2008).

Deuxièmement, des différences liées à l'âge sont mises en évidence lorsqu'il est nécessaire de créer des associations en mémoire de travail et ce, peu importe le type d'information contextuelle (séquence, localisation). Ce résultat pourrait suggérer que le *binding* en mémoire de travail est affecté plus précocement que la capacité à former des associations en mémoire à long terme. L'absence de différence entre les parents et leurs participants témoins quant à la capacité à créer des associations en mémoire de travail pourrait-elle avoir été influencée par l'effet du vieillissement sur cette fonction cognitive? Par exemple, l'étude de Faraone et ses collaborateurs (1996) a montré que parmi les déficits

cognitifs répertoriés chez un échantillon d'apparentés aucun n'était significatif dans un sous-échantillon composé exclusivement d'apparentés âgés de 60 ans et plus. Ce résultat porte à croire que l'effet du vieillissement pourrait masquer certaines différences de groupe. La comparaison de la performance d'apparentés appartenant à différents groupes d'âge pourrait permettre de répondre à cette question. Les résultats de la présente analyse suggèrent également que parmi les différents groupes d'apparentés, ceux ayant approximativement le même âge que les patients (c.à.d. fratrie) pourrait constituer le groupe offrant le plus de chances d'identifier un endophénotype potentiel.

Troisièmement, il semble que les adultes présentent plus de difficulté que les jeunes adultes à maintenir les items individuels en mémoire de travail, particulièrement dans des conditions où ils devront subséquemment rappeler l'association avec le contexte temporel. Dans la mesure où la tâche expérimentale employée dans la thèse requiert de mémoriser un nombre plus élevé d'information que ce qui est habituellement répertorié dans la littérature, il apparaît probable que ce résultat reflète une diminution des ressources en mémoire de travail (Salthouse, 1990).

En conclusion, l'analyse des différences entre les groupes témoins adultes et jeunes adultes a permis de mieux connaître l'effet de l'âge sur les différentes variables d'intérêt de la thèse. La mise en évidence d'un effet de l'âge sur la capacité à créer des associations en mémoire de travail, et non en mémoire à long terme, soulève la possibilité que certaines différences de groupes aient été masquées par ce facteur.

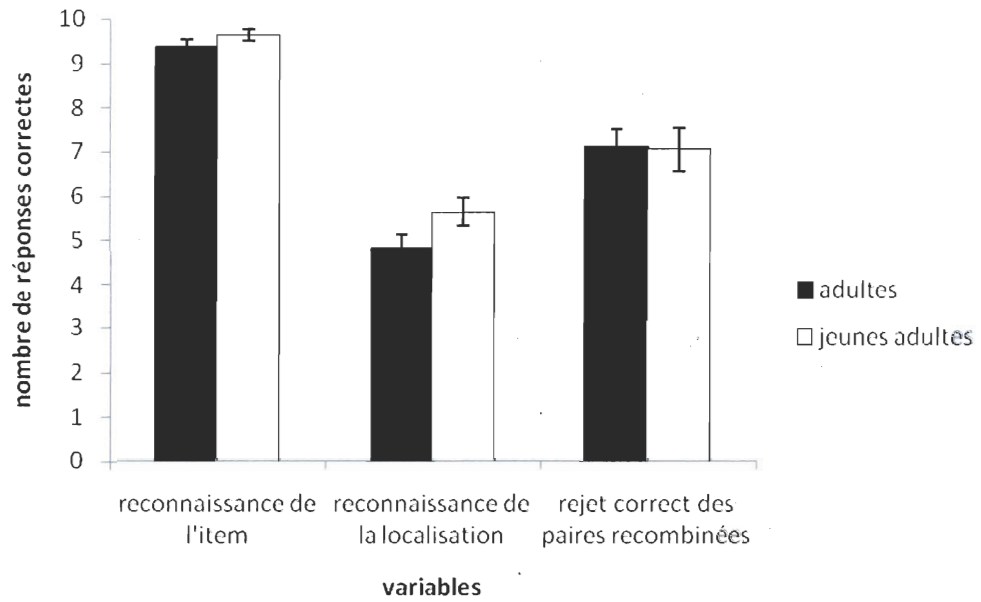
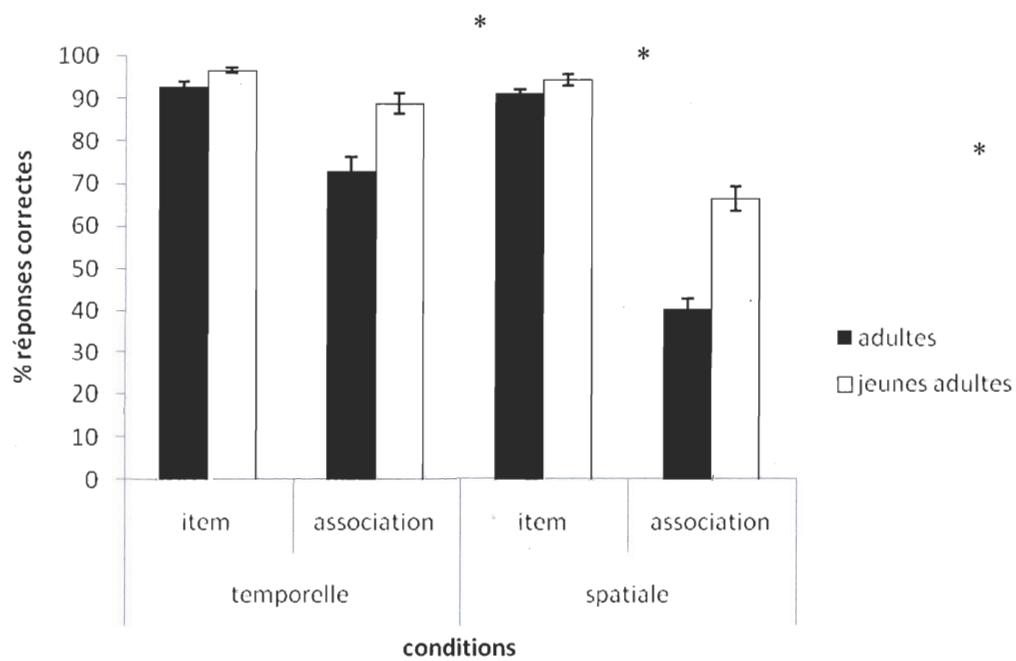


Figure 1. Nombre de réponses correctes pour les variables reflétant la capacité à mémoriser des items et des associations en mémoire épisodique pour les jeunes adultes et les adultes.



* $p < 0,01$

Figure 2. Pourcentage de réponses correctes pour chaque condition de la tâche évaluant les associations en mémoire de travail pour les jeunes adultes et les adultes.

Références

- Achim, A. M. (2007, avril). Associative recognition memory in schizophrenia : A meta-analysis of the impact of including new items in the recognition test. Affiche présentée au International Congress on Schizophrenia Research, Colorado Spring, CO.
- Achim, A. M., & Lepage, M. (2003). Is associative recognition more impaired than item recognition memory in Schizophrenia? A meta-analysis. *Brain and Cognition*, 53(2), 121-124.
- Achim, A. M., & Lepage, M. (2005). Neural correlates of memory for items and for associations: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(4), 652-667.
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H., & Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156(9), 1358-1366.
- Andreasen, N. C., (1984). Scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). The University of Iowa; Iowa City, Iowa.
- Antonova, E., Sharma, T., Morris R., & Kumari, V. (2004). The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: A selective review. *Schizophrenia Research*, 70(2-3), 117-145.
- Atkinson, R. C., Herrmann, D. J., Wescourt, K. T. (1973). Search processes in recognition memory. Dans R. L. Solso (Ed.), *Theories in cognitive psychology: The Loyola Symposium* (pp. 101-146). Potomac: Erlbaum.
- Baddeley, A. (2003). Working Memory: Looking Back and Looking Forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(10), 829-839.
- Bazin, N., & Perruchet, P. (1996). Implicit and explicit associative memory in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 22(3), 241-248.
- Bentall, R. P., Baker, G. A., & Havers, S. (1991). Reality monitoring and psychotic hallucinations. *British Journal of Clinical Psychology*, 30, 213-222.
- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A., Pappadopulos, E., Willson, D. F., Alvir, J. M., Woerner, M. G., Geisler, S., Kane, J. M., & Lieberman, J. A. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *American Journal of Psychiatry*, 157(4), 549-559.
- Blanchard, J. J., & Neale, J. M. (1994). The neuropsychological signature of schizophrenia: generalized or differential deficit? *American Journal of Psychiatry*, 151(1), 40-48.
- Bonner-Jackson, A., Csernansky, J. G., & Barch, D. M. (2007). Levels-of-processing effects in first-degree relatives of individuals with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 61(10), 1141-1147.
- Boos, H. B., Aleman, A., Cahn, W., Pol, H. H., Kahn, R. S. (2007). Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 64(3), 297-304.
- Bornstein, R. A., Nasrallah, H. A., Olson, S. C., Coffman, J. A. Torello, M., & Schwarzkopf, S. B. (1990). Neuropsychological deficit in schizophrenic subtypes: paranoid, nonparanoid, and schizoaffective subgroups. *Psychiatry Research*, 31, 15-24.
- Bowles, B., Crupi, C., Mirsattari, S. M., Pigott, S. E., Parrent, A. G., Pruessner, J. C., Yonelinas, A. P., & Kohler, S. (2007). Impaired familiarity with preserved recollection after anterior temporal-lobe resection that spares the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(41), 16382-16387.

- Brébion, G., Amador, X., Smith, M. J., & Gorman, J. M. (1997). Mechanisms underlying memory impairment in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 27(2), 383-393.
- Braff, D. L., Heaton, R., Kuck, J., Cullum, M., Moranville, J., Grant, I., & Zisook, S. (1991). The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Archives of General Psychiatry*, 48, 891-898.
- Brewer, W. J., Wood, S. J., Phillips, L. J., Francey, S. M., Pantelis, C., Yung, A. R., Cornblat, B., & McGorry, P. D. (2006). Generalized and Specific Cognitive Performance in Clinical High-Risk Cohorts: A Review Highlighting Potential Vulnerability Markers for Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 32(3), 538-555.
- Brunelin, J., d'Amato, T., Brun, P., Bediou, B., Kallel, L., Senn, M., Poulet, E., & Saoud, M. (2007). Impaired verbal source monitoring in schizophrenia: an intermediate trait vulnerability marker? *Schizophrenia Research*, 89(1-3), 287-292.
- 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 Research*, 125(3), 247-255.
- Calev, A. (2001). Immediate and delayed memory performance in schizophrenia spectrum patients: Use of matched tasks. *Psychopathology*, 34(2), 99-103.
- Chey, J., Lee, J., Kim, Y. S., Kwon, S. M., & Shin, Y. M. (2002). Spatial working memory span, delayed response and executive function in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 110(3), 259-271.
- Clare, L., McKenna, P. J., Mortimer, A. M., & Baddeley, A. D. (1993). Memory in schizophrenia: what is impaired and what is preserved? *Neuropsychologia*, 31(11), 1225-1241.
- Cowan, N., Day, L., Saults, J. S., Keller, T. A., Johnson, T., & Flores, L. (1992). The role of verbal output time in the effects of word length on immediate memory. *Journal of Memory and Language*, 31(1), 1-17.
- Craik, F. I. M., Govoni, R., Naveh-Benjamin, M., & Anderson, N. D. (1996). The effects of divided attention on encoding and retrieval processes in human memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 125(2), 159-80.
- Danion, J.M., & Marczewski, P. (2000). Les objectifs et les méthodes de la psychopathologie cognitive. Dans X. Seron & M. van der Linden (Eds.), *Traité de neuropsychologie clinique* (pp.405-421). Marseille: Solal.
- Danion, J. M., Meulemans, T., Kauffmann-Muller, F., & Vermaat, H. (2001). Intact implicit learning in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158(6), 944-948.
- Danion, J. M., Rizzo, L., & Bruant, A. (1999). Functional mechanisms underlying impaired recognition memory and conscious awareness in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56(7), 639-644.
- Davachi, L. (2006). Item, context and relational episodic encoding in humans. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(6), 693-700.
- Davachi, L., & Wagner, A. D. (2002). Hippocampal contributions to episodic encoding: insights from relational and item-based learning. *Journal of Neurophysiology*, 88(2), 982-990.
- Davidson, P. S., Anaki, D., Saint-Cyr, J. A., Chow, T. W., & Moscovitch, M. (2006). Exploring the recognition memory deficit in Parkinson's disease: estimates of recollection versus familiarity. *Brain*, 129, 1768-1779.

- Diana, R. A., Reder, L. M., Arndt, J., & Park, H. (2006). Models of recognition: A review of arguments in favor of a dual-process account. *Psychonomic Bulletin & Review*, *13*(1), 1-21.
- Donaldson, W. (1996). The role of decision process in remembering and knowing. *Memory & Cognition*, *24*(4), 523-533.
- Doré, M. C., Caza, N., Gingras, N., & Rouleau, N. (2007). Deficient relational binding processes in adolescents with psychosis: evidence from impaired memory for source and temporal context. *Cognitive Neuropsychiatry*, *12*(6), 511-536.
- 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. *Schizophrenia Research*, *51*(2-3), 137-147.
- Dunn, J. C. (2004). Remember-Know: A matter of confidence. *Psychological Review*, *111*(2), 524-542.
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., Goldman, D., & Weinberger, D. R. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(12), 6917-6922.
- Elvevag, B., Egan, M. F., & Goldberg, T. E. (2000). Memory for temporal order in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *46*(2-3), 187-193.
- Elvevag, B., Weinberger, D. R., & Goldberg, T. E. (2001). Short-term memory for serial order in schizophrenia: a detailed examination of error types. *Neuropsychology*, *15*(1), 128-135.
- Faraone, S. V., Kremen, W. S., Lyons, M. J., Pepple, J. R., Seidman, L. J., & Tsuang, M. T. (1995). Diagnostic accuracy and linkage analysis: how useful are schizophrenia spectrum phenotypes? *American Journal of Psychiatry*, *152*(9), 1286-1290.
- Faraone, S. V., Seidman, L. J., Kremen, W. S., Toomey, R., Lyons, M. J., & Tsuang, M. T. (1996). Neuropsychological functioning among the elderly nonpsychotic relatives of schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, *21*(1), 27-31.
- Faraone, S. V., Seidman, L. J., Kremen, W. S., Toomey, R., Pepple, J. R., & Tsuang, M. T. (2000). Neuropsychologic functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: the effect of genetic loading. *Biological Psychiatry*, *48*(2), 120-126.
- Foley, M. A., & Johnson, M. K. (1985). Confusions between memories for performed and imagined actions: a developmental comparison. *Child Development*, *56*(5), 1145-1155.
- Freedman, R., Coon, H., Myles-Worsley, M., Orr-Urtreger, A., Olincy, A., Davis, A., Polymeropoulos, M., Holik, J., Hopkins, J., Hoff, M., Rosenthal, J., Waldo, M. C., Reimherr, F., Wender, P., Yaw, J., Young, D. A., Breese, C. R., Adams, C., Patterson, D., Adler, L. E., Kruglyak, L., Leonard, S., & Byerley, W. (1997). Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *94*(2), 587-592.
- Frith, C. D. (1992). *The cognitive Neuropsychology of schizophrenia*. Erlbaum, UK: Taylor & Francis, 155 pp.
- Gallo, D. A., Sullivan, A. L., Daffner, K. R., Schacter, D. L., Budson, A. E. (2004). Associative recognition in Alzheimer's disease: evidence for impaired recall-to-reject. *Neuropsychology*, *18*(3), 556-563.

- Gardiner, J. M., Java, R. I., & Richardson-Klavehn, A. (1996). How level of processing really influences awareness in recognition memory. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 50(1), 114-122.
- Glahn, D. C., Barrett, J., Bearden, C. E., Mintz, J., Green, M. F., Serap Monkul, E., Najt, P., Soares, J. C., & Velligan, D. I. (2006). Dissociable mechanisms for memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychological Medicine*, 36(8), 1085-1095.
- Gold, J. M., Rehkemper, G., Binks, S. W., Carpenter, C., Fleming, K., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (2000). Learning and forgetting in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(3), 534-538.
- Gold, J. M., Randolph, C., Carpenter, C. J., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (1992). Forms of memory failure in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 101(3), 487-494.
- Goldberg, T. E., Ragland, J. D., Torrey, E. F., Gold, J. M., Bigelow, L. B., & Weinberger, D. R. (1990). Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 47(11), 1066-1072.
- Goldberg, T. E., Torrey, E. F., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Ragland, R. D., Taylor, E., & Weinberger, D. R. (1995). Genetic risk of neuropsychological impairment in schizophrenia: a study of monozygotic twins discordant and concordant for the disorder. *Schizophrenia Research*, 17(1), 77-84.
- Gottesman, I.I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636-645.
- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 153(3), 321-330.
- 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"? *Schizophrenia Bulletin*, 26(1), 119-136.
- Gregg, V. H. & Gardiner, J. M. (1994). Recognition memory and awareness: A large effect of study-test modalities on "know" responses following a highly perceptual orienting task. *European Journal of Cognitive Psychology*, 6(2), 131-147.
- Guillaume, F., Guillem, F., Tiberghien, G., Martin, F., Ganeva, E., Germain, M., Pampoulova, T., Stip, E., & Lalonde, P. (2007). Use of the process dissociation procedure to study the contextual effects on face recognition in schizophrenia: familiarity, associative recollection and discriminative recollection. *Psychiatry Research*, 149(1-3), 105-119.
- Halari, R., Kumari, V., Mehrotra, R., Wheeler, M., Hines, H., & Sharma, T. (2004). The relationship of sex hormones and cortisol with cognitive functioning in schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, 18, 366-374.
- Hambrecht, M., Lammertink, M., Klosterkotter, J., Matuschek, E., & Pukrop, R. (2002). Subjective and objective neuropsychological abnormalities in a psychosis prodrome clinic. *British Journal Psychiatry*, 43, s30-37.
- Harris, J. G., Adler, L. E., Young, D. A., Cullum, C. M., Rilling, L. M., Cicerello, A., Intemann, P. M., & Freedman, R. (1996). Neuropsychological dysfunction in parents of schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 20(3), 253-260.
- Harvey, P. D. (1985). Reality monitoring in mania and schizophrenia. The association of thought disorder and performance. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 173(2), 67-73.
- Hashtroudi, S., Johnson, M. K., & Chrosniak, L. D. (1989). Aging and source monitoring. *Psychology and Aging*, 4(1), 106-112.

- Heaton, R. K., Gladsjo, J. A., Palmer, B. W., Kuck, J., Marcotte, T. D., & Jeste, D. V. (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *58*(1), 24-32.
- Heinrichs, R. W. (2005). The primacy of cognition in schizophrenia. *The American Psychologist*, *60*(3), 229-242.
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, *12*(3), 426-445.
- Hill, S. K., Beers, S. R., Kmiec, J. A., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. A. (2004). Impairment of verbal memory and learning in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *68*(2-3), 127-136.
- Hoff, A. L., Svetina, C., Shields, G., Stewart, J., & DeLisi, L. E. (2005). Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *78*(1), 27-34.
- Hughes, C., Kumari, V., Soni, W., Das, M., Binneman, B., Drozd, S., O'Neil, S., Mathew, V., & Sharma, T. (2002). Longitudinal Study of Symptoms and Cognitive Function in Chronic Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *59*, 137-146.
- Huron, C. D. J. (2000). La schizophrénie: une pathologie des états subjectifs de conscience? Dans: M. van der Linden, J. M. Danion & A. Agniel (Eds.). *La psychopathologie : Une approche cognitive et neuropsychologique* (pp. 191-210). Marseille: Solal.
- Huron, C., Danion, J. M., Giacomoni, F., Grange, D., Robert, P., & Rizzo, L. (1995). Impairment of recognition memory with, but not without, conscious recollection in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *152*(12), 1737-1742.
- Jacoby, L. L. (1991). A process dissociation framework: separating automatic from intentional uses of memory. *Journal of Memory and Language*, *30*, 513-541.
- Jennings, J. M., Jacoby, L. L. (2003). Improving memory in older adults: training recollection. *Neuropsychological Rehabilitation*, *13*(4), 417-440.
- Johnson, M. K., Hashtroudi, S., & Lindsay, D. S. (1993). Source monitoring. *Psychological Bulletin*, *114*(1), 3-28.
- Johnson, M. K., Raye, C. L., Foley, H. J., & Foley, M. A. (1981). Cognitive operations and decision bias in reality monitoring. *American Journal of Psychology*, *94*(1), 37-64.
- Jones, L. A., Cardno, A. G., Sanders, R. D., Owen, M. J., & Williams, J. (2001). Sustained and selective attention as measures of genetic liability to schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *48*(2-3), 263-272.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *13*(2), 261-276.
- Kazes, M., Berthet, L., Danion, J. M., Amado, I., Willard, D., Robert, P., & Poirier, M. F. (1999). Impairment of consciously controlled use of memory in schizophrenia. *Neuropsychology*, *13*(1), 54-61.
- Keefe, R. S., Arnold, M. C., Bayen, U. J., McEvoy, J. P., & Wilson, W. H. (2002). Source-monitoring deficits for self-generated stimuli in schizophrenia: multinomial modeling of data from three sources. *Schizophrenia Research*, *57*(1), 51-67.
- Kelley, C.M., & Jacoby, L.L. (2000). Recollection and familiarity: Process-dissociation. Dans E. Tulving & F. I. M. Craik (Eds.), *The Oxford handbook of memory* (pp. 215-228). New York: Oxford University Press.
- Keshavan, M. S., Tandon, R., Boutros, N. N., Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "just the facts": What we know in 2008. Part 3: Neurobiology. *Schizophrenia Research*, doi:10.1016/j.schres.2008.07.020.

- Kremen, W. S., Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Toomey, R., Lyons, M. J., Tsuang, M. T., & Faraone, S. V. (1997). Sex differences in neuropsychological function in non-psychotic relatives of schizophrenic probands. *Psychiatry Research*, *66*(2-3), 131-144.
- Kremen, W. S., Seidman, L. J., Faraone, S. V., Toomey, R., & Tsuang, M. T. (2000). The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *109*(4), 743-752.
- Kremen, W. S., Seidman, L. J., Pepple, J. R., Lyons, M. J., Tsuang, M. T., & Faraone, S. V. (1994). Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: a review of family studies. *Schizophrenia Bulletin*, *20*(1), 103-119.
- Laurent, A., d'Amato, T., Naegele, B., Murry, P., Baro, P., Foussard, N., Spitz, F., & Dalery, J. (2000). Fonctions exécutives et mnésiques d'un groupe d'apparentés de premier degré de patients schizophrènes. *Encephale*, *26*(5), 67-74.
- Laurent, A., Halim, V., Sechier, P., Daumal, M., Foussard, N., Dumas, P., Dalery, J., & d'Amato, T. (2001). Vulnérabilité à la schizophrénie: performances neuropsychologiques et traits de personnalité schizotypique. *Encephale*, *27*(2), 173-179.
- Lefebvre, A. A., Cellard, C., Tremblay, S., & Roy, M. A. (2006). A comment on "Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis" from a cognitive neuropsychological perspective. *Schizophrenia Research*, *84*(1), 170-171.
- Lehoux, C., Everett, J., Laplante, L., Emond, C., Trepanier, J., Brassard, A., Rene, L., Cayer, M., Merette, C., Maziade, M., & Roy, M. A. (2003). Fine motor dexterity is correlated to social functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *62*(3), 269-273.
- Lehoux, C., Gobeil, M.H., Lefebvre, A.A., Maziade, M., & Roy, M.A. (sous presse). The five-factor structure of the PANSS: A critical review of its consistency across studies. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*.
- Lepage, M., Montoya, A., Pelletier, M., Achim, A. M., Menear, M., & Lal, S. (2006). Associative memory encoding and recognition in schizophrenia: an event-related fMRI study. *Biological Psychiatry*, *60*(11), 1215-1223.
- Leung, A., & Chue, P. (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *401*, s3-38.
- Lewis, P., & Kopelman, M. D. (1998). Forgetting rates in neuropsychiatric disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *65*(6), 890-898.
- Lucas, S., Fitzgerald, D., Redoblado-Hodge, M. A., Anderson, J., Sanbrook, M., Harris, A., Brennan, J. (2004). Neuropsychological correlates of symptom profiles in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *71*(2-3), 223-230.
- Luck, S. J. & Gold, J. M. (2008). The translation of cognitive paradigms for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(4), 629-644.
- MacDonald, A. W., & Carter, C. S. (2002). Cognitive experimental approaches to investigating impaired cognition in schizophrenia : a paradigm shift. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *24*(7), 873-882.
- Mandler, G. (1991). Your face looks familiar but I can't remember your name: a review of dual process theory. In H. L. William (Ed.), *Relating theory and data: Essays on human memory in honor of Bennet B. Murdock* (pp. 207-225). Hillsdale: Erlbaum.
- Mass, R., Schoemig, T., Hitschfeld, K., Wall, E., & Haasen, C. (2000). Psychopathological syndromes of schizophrenia: evaluation of the dimensional structure of the positive and negative syndrome scale. *Schizophrenia Bulletin*, *26*(1), 167-177.
- Mathes, B., Wood, S. J., Proffitt, T. M., Stuart, G. W., Buchanan, J. A., Velakoulis, D., Brewer, W. J., McGorry, P. D., & Pantelis, C. (2005). Early processing deficits in object working

- memory in first-episode schizophreniform psychosis and established schizophrenia. *Psychological Medicine*, 35(7), 1053-1062.
- McGurk, S.R., Sitzer, D.I., McHugo, G.J., & Mueser, K.T. (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 164, 1791-1802.
- Mitchell, K. J., Johnson, M. K., Raye, C. L., Mather, M., & D'Esposito, M. (2000). Aging and reflective processes of working memory: Binding and test load deficits. *Psychology and Aging*, 15(3), 527-541.
- Mohamed, S., Paulsen, J. S., O'Leary, D., Arndt, S., & Andreasen, N. (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry*, 56(8), 749-754.
- Moritz, S., Woodward, T. S., & Ruff, C. C. (2003). Source monitoring and memory confidence in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 33(1), 131-139.
- Naveh-Benjamin, M. (2000). Adult age differences in memory performance: Tests of an associative deficit hypothesis. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 26, 1170-1187.
- Neath, I., & Surprenant, A.M. (2003). Working Memory. Dans I. Neath & A.M. Suprenant (Eds). *Human Memory*, 2nd edition (pp.68-79). Belmont, Thompson Learning Academic Resource Center.
- Niemi, L. T., Suvisaari, J. M., Tuulio-Henriksson, A., & Lonnqvist, J. K. (2003). Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophrenia Research*, 60(2-3), 239-258.
- Old, S. R., & Naveh-Benjamin, M. (2008). Differential effects of age on item and associative measures of memory: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, 23(1), 104-118.
- Palmer, B. W., Heaton, R. K., Paulsen, J. S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M. J., Zisook, S., & Jeste, D. V. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, 11(3), 437-446.
- 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. *Schizophrenia Research*, 74(1), 101-110.
- Paulsen, J.S., Heaton, R.K., Sadek, J.R., Perry, W. Delis, D. C., Braff, D., Kuck, J., Zisook, S., & Jeste, D. V. (1995). The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1(1), 88-99.
- Pelletier, M., Achim, A.M., Montoya, A., Lal, S., & Lepage, M. (2005). Cognitive and clinical moderators of recognition memory in schizophrenia: a meta-analysis, *Schizophrenia Research*, 74(2-3), 233-252.
- Perry, W., Light, G. A., Davis, H., & Braff, D. L. (2000). Schizophrenia patients demonstrate a dissociation on declarative and non-declarative memory tests. *Schizophrenia Research*, 46(2-3), 167-174.
- Pliszka, S. R. (2003). *Neuroscience for the mental health clinician*. New York: Guilford Press, 280 pp.
- Ragland, J. D., Moelter, S. T., McGrath, C., Hill, S. K., Gur, R. E., Bilker, W. B., Siegel, S. J., & Gur, R. C. (2003). Levels-of-processing effect on word recognition in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 54(11), 1154-1161.
- Rajaram, S. (1996). Perceptual effects on remembering: Recollective processes in picture recognition memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 22(2), 365-377.

- Rizzo, L., Danion, J. M., Van der Linden, M., & Grange, D. (1996). Patients with schizophrenia remember that an event has occurred, but not when. *British Journal of Psychiatry*, *168*(4), 427-431.
- Rizzo, L., Danion J. M., Van der Linden, M., Grangé, D., Rohmer, J. G. (1996). Impairment of Memory for Spatial Context in Schizophrenia. *Neuropsychology*, *10*(3), 376-384.
- Rossi-Arnaud, C., Pieroni, L., & Baddeley, A. (2006). Symmetry and binding in visuo-spatial working memory. *Neuroscience*, *139*, 393-400.
- Roskies, A. L. (1999). The binding problem. *Neuron*, *24*(1), 7-9, 111-125.
- Rugg, M. D., & Yonelinas, A. P. (2003). Human recognition memory: a cognitive neuroscience perspective. *Trends in Cognitive Sciences*, *7*(7), 313-319.
- Russell, P. N., Bannatyne, P. A., & Smith, J. F. (1975). Associative strength as a mode of organization in recall and recognition: a comparison of schizophrenics and normals. *Journal of Abnormal Psychology*, *84*(2), 122-128.
- Salame, P., Danion, J. M., Peretti, S., & Cuervo, C. (1998). The state of functioning of working memory in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *30*(1), 11-29.
- Salthouse, T. A. (1990). Working memory as a processing resource in cognitive aging. *Developmental Review*, *10*, 101-124.
- Saykin, A. J., Gur, R. C., Gur, R. E., Mozley, P. D., Mozley, L. H., Resnick, S. M., Kester, D. B., & Stafiniak, P. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry*, *48*(7), 618-624.
- Schwartz, B. L., Howard, D. V., Howard, J. H., Jr., Hovaguimian, A., & Deutsch, S. I. (2003). Implicit learning of visuospatial sequences in schizophrenia. *Neuropsychology*, *17*(3), 517-533.
- Schwartz, S., & Link, B. G. (1989). The 'well control' artefact in case/control studies of specific psychiatric disorders. *Psychological Medicine*, *19*(3), 737-742.
- Seidman, L. J., Stone, William S., Jones, R., Harrison, R. H., & Mirsky, A. F. (1998). Comparative effects of schizophrenia and temporal lobe epilepsy on memory. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *4*(4), 342-352.
- Seidman, L. J., Wencil, H. E., McDonald, C., Murray, R. M., & Tsuang, M. T. (2004). Neuroimaging studies of nonpsychotic first-degree relatives of people with schizophrenia: Toward a neurobiology of vulnerability to schizophrenia. Dans W. S. Stone, S. V. Faraone, & M. T. Tsuang. *Early clinical intervention and prevention in schizophrenia* (pp. 179-210). Totowa, NJ: Humana Press.
- Sitskoorn, M. M., Aleman, A., Ebisch, S. J., Appels, M. C., & Kahn, R. S. (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *71*(2-3), 285-295.
- Sitskoorn, M. M., Ebisch, S. J., Appels, M., Nuyen, J., & Kanh, R. S. (2004). Memory profiles in parents of patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, *128*, 27-37.
- Snitz, B. E., Macdonald, A. W., 3rd, & Carter, C. S. (2006). Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*, *32*(1), 179-194.
- 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. *Schizophrenia Research*, *71*(2-3), 339-348.
- Squire, L. R., Knowlton, B., & Musen, G. (1993). The structure and organization of memory. *Annual Review in Psychology*, *44*, 453-495.

- Strauss, M. E., & Summerfelt, A. (2003). The neuropsychological study of schizophrenia: methodological perspective. Dans M. F. Lenzenweger, & J. M. Hooley (Éds), *Principles of Experimental Psychopathology* (p. 119-134). Washington, DC: American Psychological Association.
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry*, *60*(12), 1187-1192.
- Toulopoulou, T., Rabe-Hesketh, S., King, H., Murray, R. M., & Morris, R. G. (2003). Episodic memory in schizophrenic patients and their relatives. *Schizophrenia Research*, *63*(3), 261-271.
- Townsend, L. A., & Norman, R. M. (2004). Course of cognitive functioning in first episode schizophrenia spectrum disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *4*(1), 61-68.
- Tsuang, H. C., Lin, S. H., Liu, S. K., Hsieh, M. H., Hwang, T. J., Liu, C. M., Hwu, H. G., & Chen, W. J. (2006). More severe sustained attention deficits in nonpsychotic siblings of multiplex schizophrenia families than in those of simplex ones. *Schizophrenia Research*, *87*(1-3), 172-180.
- Tsuang, M. T., Stone, W. S., & Faraone, S. V. (2001). Genes, environment, and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, *40*, s18-24.
- Tulving, E. (1985). Memory and Consciousness. *Canadian Psychology*, *26*(1), 1-12.
- Tuulio-Henriksson, A., Arajärvi, R., Partonen, T., Haukka, J., Varilo, T., Schreck, M., Cannon, T., & Lonnqvist, J. (2003). Familial loading associates with impairment in visual span among healthy siblings of schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, *54*(6), 623-628.
- Waters, F. A., Badcock, J. C., & Maybery, M. T. (2006). The 'who' and 'when' of context memory: different patterns of association with auditory hallucinations. *Schizophrenia Research*, *82*(2-3), 271-273.
- Waters, F. A., Maybery, M. T., Badcock, J. C., & Michie, P. T. (2004). Context memory and binding in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *68*(2-3), 119-125.
- Weiss, E. M., Bilder, R. M., & Fleischhacker, W. W. (2002). The effects of second-generation antipsychotics on cognitive functioning and psychosocial outcome in schizophrenia. *Psychopharmacology*, *162*(1), 11-17.
- Wright, I. C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W., David, A. S., Murray, R. M., Bullmore, E. T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *157*(1), 16-25.
- Yonelinas, A.P. (1994). Receiver-operating characteristics in recognition memory: evidence for a dual-process model. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *20*, 1341-1354.
- Yonelinas, A. P. (2001). Consciousness, control, and confidence: The 3 Cs of recognition memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, *130*(3), 361-379.
- Yonelinas, A. (2002). The Nature of Recollection and Familiarity: A Review of 30 Years of Research. *Journal of Memory and Language*, *46*, 441-517.

