

CAROLINE CELLARD

**EXAMEN DE LA MÉMOIRE À COURT TERME ET DE
L'ATTENTION SÉLECTIVE CHEZ DES INDIVIDUS
EN DÉBUT D'ÉVOLUTION D'UNE PSYCHOSE**

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

2009

© Caroline Cellard, 2009

Remerciements

J'ai appris l'importance de la mesure des phénomènes scientifiques durant ce parcours doctoral, mais je considère incommensurable la présence des personnes suivantes.

D'abord, je tiens particulièrement à manifester toute ma gratitude à Sébastien Tremblay, directeur de ma thèse doctorale. Sébastien, ta passion pour la recherche et ta présence à 110 % durant ce parcours furent exceptionnelles. J'ai beaucoup apprécié ton sens de l'humour, ton enthousiasme et ta rigueur. Je veux également remercier Marc-André Roy, codirecteur de ma thèse. Je serai toujours reconnaissante pour votre constant soutien lors du recrutement de la population clinique et pour vos conseils judicieux durant tout ce parcours. Votre sens de l'humour et de la répartie font de vous un superviseur très apprécié. Enfin, je vous remercie tous les deux, d'une part pour les défis proposés (charge de cours et participation répétée à des congrès internationaux), et d'autre part, pour les ressources professionnelles et matérielles auxquelles vous me donnez accès, que ce soit au Groupe de recherche en psychologie cognitive (GRPC) de l'Université Laval ou au Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard (CRULRG). Merci beaucoup!

Merci profondément à Andrée-Anne Lefebvre, collègue et amie. Merci pour ta collaboration inestimable dans la réalisation des expérimentations et dans la génération des idées découlant de ce projet d'envergure. Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi durant tout ce périple. Merci infiniment pour tout ce que tu as fait et pour tout ce que tu es.

Un merci aux membres du comité de thèse, Louis Laplante et Nancie Rouleau. Merci pour votre support constant et votre rigueur dans ce projet. Merci également pour la formation clinique de grande qualité dont j'ai pu bénéficier en travaillant à vos côtés.

Je désire manifester ma gratitude aux professionnels de la Clinique Notre-Dame des Victoires, clinique spécialisée dans le traitement des psychoses. Merci à Chantal Vallières sans qui le recrutement de participants eut été plus laborieux. Merci également aux psychiatres (Dre Sophie L'Heureux, Dr Roch-Hugo Bouchard, et vous aussi Marc-André !) pour votre aide lors du recrutement des personnes souffrant de psychose. Merci enfin aux psychologues, travailleurs sociaux, pharmaciennes, infirmières et secrétaires pour leur

générosité et leur passion contagieuse. Je veux aussi remercier chacun des participants ayant pris part à cette étude en psychologie cognitive. Ces personnes ont donné chaleureusement de leur temps malgré leurs difficultés. Merci également aux parents des personnes atteintes de schizophrénie qui ont participé à cette étude.

Je remercie également le Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) pour le soutien financier accordé pendant mes études de troisième cycle. Merci pour votre confiance.

Un merci aux membres du GRPC. Merci spécialement à Katherine Guérard pour la programmation de la tâche expérimentale de la présente thèse, pour tes précieux conseils et pour ton soutien. Merci aussi à François Vachon pour ton expérience en recherche et pour tes conseils judicieux tout au long de la réalisation de mes études graduées. Je ne pourrais passer sous silence la contribution majeure des membres du CRULRG: Catherine Lehoux, Karine Létourneau, Rosalie Ouellet, Alexandre Sasseville, Amélie Achim, Marie-Josée Marois, Isabelle Côté, Julie Boutin et Marie-Claire Doré. Merci pour votre soutien constant et pour votre amitié. Merci aussi aux assistantes de recherche qui m'ont aidée durant ce périple: Hélène Marcaurette, Rosée Bruneau-Bhérier et Shakti Lafontan. Je vous remercie pour votre efficacité !

Ce parcours doctoral fut pour moi une opportunité en or pour y découvrir des personnes extraordinaires: Marie-Ève Routhier, Marie-France Pelletier, Guylaine Duchesneau, Simon Beaulieu-Bonneau, Geneviève Thibaudeau, Évelyne Matteau, Isabelle Rioux et Isabelle Pelletier.

Merci à Nancy O'Connor, Sophie Lépine et Dominique Provencher qui sont des personnes exceptionnelles qui m'ont toujours encouragée à atteindre mes objectifs. Johanne Fournier et Jasmine Rivière, amies d'enfance. Je vous remercie pour votre amitié qui est encore inestimable à mes yeux.

En terminant, je désire exprimer un profond remerciement à ma famille. Mon père, Vital, pour sa curiosité intellectuelle; ma mère, Madeleine, pour son enthousiasme contagieux; ma sœur aînée Marie-Claude, pour sa détermination; ma sœur cadette Céline,

pour son authenticité. Vous avez toujours cru en moi, m'avez inconditionnellement encouragée par tous les moyens: appel réconfortant, célébration des nouvelles positives, etc.! Les mots me manquent pour vous remercier. Merci aussi à Jean-Philippe et Guillaume pour leurs encouragements soutenus. Merci spécialement à mon époux, Stéphane. Merci pour ton amour indispensable, ton sens de l'humour rafraîchissant, ta générosité remarquable, ta patience exemplaire et ta compréhension hors du commun. Merci de m'avoir accompagnée en Angleterre afin de réaliser un internat de rêve, terminant ainsi mon doctorat en psychologie et ouvrant alors de nouvelles portes sur notre avenir. « Une chance que je t'ai ».

Avant-propos

La présente thèse comprend quatre manuscrits scientifiques. Le premier manuscrit (chapitre 2) constitue une revue critique des écrits scientifiques. Ce chapitre sera traduit en langue anglaise et sera soumis à la revue *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. Le deuxième manuscrit (chapitre 3) fut accepté pour publication dans la revue *Brain & Cognition* en 2007. Le troisième manuscrit (chapitre 4) est actuellement sous presse dans la revue *Journal of Abnormal Psychology*. Le quatrième et dernier manuscrit (chapitre 5) est également sous presse dans la revue *Cognitive Neuropsychiatry*. La contribution des différents coauteurs est la suivante:

CAROLINE CELLARD, candidate au doctorat, École de psychologie, Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard: Recension des écrits scientifiques, collecte des données (groupe de patients et leurs participants témoins), analyse et interprétation des résultats et rédaction des manuscrits.

AMÉLIE M. ACHIM, chercheuse postdoctorale, Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard: Assistance dans l'interprétation des résultats, aide dans la révision du troisième manuscrit.

ROCH-HUGO BOUCHARD, psychiatre, clinicien et chercheur: Évaluation clinique des personnes en début d'évolution d'une psychose et révision du troisième manuscrit.

LOUIS LAPLANTE, neuropsychologue et coordonnateur des services cliniques, École de psychologie: Révision du troisième manuscrit. Interprétation des résultats et conseils judicieux tout au long du parcours doctoral.

ANDRÉE-ANNE LEFÈBVRE, neuropsychologue, CSSS Vieille-Capitale: Réalisation des expérimentations (groupe de parents non atteints et leurs témoins), aide dans la rédaction des manuscrits.

CATHERINE LEHOUX, neuropsychologue, Hôtel-Dieu de Lévis: Aide et assistance dans le déroulement des expérimentations. Révision du premier article.

MICHEL MAZIADE, psychiatre, clinicien et chercheur: Révision du deuxième manuscrit.

MARC-ANDRÉ ROY, psychiatre clinicien et chercheur, codirecteur de thèse: Évaluation clinique des personnes en début d'évolution d'une psychose. Assistance dans la rédaction des manuscrits scientifiques. Supervision de la démarche scientifique.

SÉBASTIEN TREMBLAY, professeur, École de psychologie, directeur de thèse: Assistance dans la rédaction des manuscrits scientifiques. Supervision de la démarche scientifique.

Résumé

Un déficit marqué de la mémoire à court terme (MCT) est présent chez les personnes souffrant de schizophrénie. La présence de ce déficit est bien documentée mais les mécanismes qui le sous-tendent ne sont pas clairement identifiés. Deux hypothèses clés peuvent potentiellement expliquer le déficit de la MCT: la capacité mnémonique et l'attention sélective. L'objectif principal de la thèse consiste à déterminer la contribution relative de ces deux aspects de la cognition à l'aide de la stratégie méthodologique suivante: i) construction d'une tâche expérimentale sur mesure en utilisant le paradigme de l'effet sandwich (Hitch, 1975); ii) comparaison entre le traitement de l'information verbale et celui de l'information spatiale; iii) inclusion des parents non atteints des personnes souffrant de schizophrénie pour accéder à la vulnérabilité génétique sans les facteurs de confusion liés à la maladie; iv) évaluation des individus en début d'évolution d'une psychose limitant ainsi le biais de chronicité. Les résultats suggèrent la présence d'une atteinte globale de la MCT chez les patients, caractérisée par une plus grande susceptibilité à la distraction. Ce patron est observé autant dans le domaine verbal que spatial. Une perturbation cognitive a été décelée à la fois chez les patients et leurs parents non atteints lorsque la charge mnémonique est élevée dans le domaine verbal. Afin de mieux comprendre cette atteinte commune, une analyse des erreurs a été effectuée chez les patients tout en évaluant la relation entre ces erreurs et la symptomatologie clinique. Le patron d'erreurs est qualifié par la présence d'omissions, d'intrusions et de transpositions, peu importe le domaine de l'information. Seules les transpositions sont positivement associées aux délires. En somme, ces résultats confirment que la MCT verbale constitue une piste d'investigation intéressante dans le cadre des études menées en génétique. Les transpositions produites par les individus souffrant de schizophrénie pourraient constituer une cible d'intervention pharmacologique et psychologique puisqu'elles sont étroitement liées aux symptômes cliniques.

Table des matières

Remerciements.....	i
Avant-propos	iv
Résumé.....	vi
Chapitre 1: Introduction	1
Présentation de la problématique	1
Les manifestations cliniques de la schizophrénie	1
Facteurs de risque liés à la schizophrénie	2
Modélisation de la schizophrénie: vers les théories intégratives	4
Nature des déficits cognitifs: un aspect central de la maladie	6
Déficits cognitifs chez les personnes souffrant de schizophrénie.....	7
Chronicité.....	9
Médication	9
Déficits cognitifs et apparentés non atteints	10
Déficits cognitifs: candidats aux endophénotypes.....	11
Importance de la MCT en schizophrénie	11
Orientations théoriques liées à la MCT dans la population générale	13
MCT et schizophrénie: relevé des appuis empiriques	15
Type d'information traitée: verbale et spatiale	15
Processus: item et ordre	15
Capacité de la MCT	16
Rôle de l'attention.....	17
Rôle de l'organisation perceptive	18
Évaluation de la MCT chez les apparentés de premier degré non atteints	19
Principaux constats	22
La présente étude: Paradigme de l'effet sandwich	23
Objectifs et hypothèses	24
Structure de la thèse.....	26
Références.....	28
Chapitre 2: Un guide pratique afin de mieux comprendre la nature et la mesure des anomalies cognitives chez des personnes atteintes de schizophrénie	34
Problématique	36
Facteurs de risque, neurobiologie et symptômes psychiatriques	39
Facteurs externes pouvant influencer la cognition en schizophrénie	42
Durée de la maladie	43
Facteurs non spécifiques.....	44
Médication	44
Anxiété: état et trait.....	46
Motivation.....	46
Abus de substances	47
Variables sociodémographiques	48
Âge.....	48

Genre.....	49
Scolarité	50
Influences socioculturelles.....	51
Méthode d'évaluation cognitive	51
Difficulté de la tâche et seuil de discrimination	52
Tests neuropsychologiques et tâches expérimentales.....	53
Biais d'échantillonnage.....	55
Recommandations.....	55
En conclusion.....	58
Stratégie méthodologique de la présente étude.....	59
Références.....	61
Chapitre 3: Traitement de l'information temporele-spatiale chez des individus en début d'évolution d'une psychose: Étude de la mémoire à court terme et de la résistance à l'interférence	67
Abstract.....	69
Method.....	73
Participants.....	73
Material and procedure	74
Dot task	74
Results.....	75
Discussion.....	77
Acknowledgements.....	81
References.....	82
Figure captions.....	86
Footnote	87
Chapitre 4: Évaluation de la contribution relative de la saturation et de l'attention sélective dans l'explication des déficits observés en mémoire à court terme chez les individus en début d'évolution d'une psychose et chez leurs parents non atteints.....	91
Abstract.....	93
STM in normal cognition.....	95
Capacity and attentionnal selectivity in SZ	96
Current study.....	97
Method	98
Participants.....	98
STM tasks	100
Distraction.....	101
Experimental design	101
Procedure	102
Results.....	102
Socio-demographic variables.....	102
Statistical method for the experiment task.....	102
Patients compared to their matched healthy controls	103
Main effects	103
Interactions.....	103
Parents in comparison with their matched healthy controls	105

Main effects	105
Interactions.....	105
Discussion.....	106
Memory load and nature of TBR information.....	106
Selective attention and the potential role of perceptual organization.....	108
Conclusion	110
Acknowledgements.....	112
References.....	113
Figure captions.....	118
Footnotes.....	119
Chapitre 5: Examen détaillé de la nature des erreurs produites en mémoire verbale et spatiale en relation avec les symptômes cliniques des personnes en début d'évolution d'une psychose.....	126
Abstract.....	128
The current study	131
Method.....	132
Participants.....	132
Clinical measures.....	133
Memory tasks.....	133
Results.....	134
Statistical method.....	135
Analysis of memory errors	136
Omissions.....	136
Intrusions	136
Transpositions.....	136
Relationships between memory errors and clinical symptoms.....	137
Discussion.....	137
Memory errors for verbal and spatial information.....	138
Relationships between memory errors and clinical symptoms.....	138
Conclusion	140
Acknowledgements.....	141
References.....	142
Figure captions.....	145
Footnotes.....	146
Chapitre 6: Discussion générale	152
Contributions empiriques.....	152
Résumé des principaux résultats.....	152
Processus déficitaires et préservés.....	153
Contributions théoriques.....	154
Modularité ou équivalence fonctionnelle	154
Approche par processus	157
Fonctionnement cognitif normal et pathologique.....	160
Contributions cliniques.....	160
Épidémiologie génétique	160
Psychopathologie cognitive	161

Lignes directrices pour la remédiation cognitive.....	163
Futurs outils pour le neuropsychologue clinicien	164
Contributions méthodologiques.....	165
Évaluation de la chaîne causale dynamique	165
En conclusion.....	168
Références.....	169
Annexe A: Analyse des erreurs chez les apparentés non atteints.....	172
Annexe B: Données pour les parents étant considérés en tant que porteurs le plus probable	174
Annexe C: Données individuelles	176

Liste des tableaux

Chapitre 3: Traitement de l'information temporele-spatiale chez des individus en début d'évolution d'une psychose: Étude de la mémoire à court terme et de la résistance à l'interférence	67
Table 1. Characteristics of schizophrenic patients and healthy controls samples	88
Chapitre 4: Évaluation de la contribution relative de la saturation et de l'attention sélective dans l'explication des déficits observés en mémoire à court terme chez les individus en début d'évolution d'une psychose et chez leurs parents non atteints.....	91
Table 1 . Socio-demographic variables of the samples	120
Table 2. Analysis of variance and simple main effects for the proportion of correct responses as a function of Memory set-size (five, seven), Type of information (spatial, verbal) and Distraction (control, sandwich) for patients with schizophrenia in comparison with healthy controls.....	121
Table 3. Analysis of variance and simple main effects for the proportion of correct responses as a function of Memory set-size (five, seven), Type of information (spatial, verbal) and Distraction (control, sandwich) for parents in comparison with healthy controls.....	122
Chapitre 5: Examen détaillé de la nature des erreurs produites en mémoire verbale et spatiale en relation avec les symptômes cliniques des personnes en début d'évolution d'une psychose.....	126
Table 1. Sociodemographic and clinical data of the samples	147
Table 2. Spearman's r correlations between clinical symptoms and errors produced for verbal information.....	148
Table 3. Spearman's r correlations between clinical symptoms and errors produced for spatial information	149

Liste des figures

Chapitre 2: Un guide pratique afin de mieux comprendre la nature et la mesure des anomalies cognitives chez des personnes atteintes de schizophrénie	34
Figure 1: Évolution croissante du nombre d'articles publiés évaluant la cognition en schizophrénie (mots clés utilisés: schizophrenia et cognition dans la base de données PubMed).....	36
Figure 2. Chaîne causale dynamique: Explication de l'hétérogénéité cognitive en schizophrénie	39
Chapitre 3: Traitement de l'information temporelle-spatiale chez des individus en début d'évolution d'une psychose: Étude de la mémoire à court terme et de la résistance à l'interférence	67
Figure 1. Schematic diagram of the dot task for the sandwich condition: Representation of the sequential presentation of the 5 dots interpolated with irrelevant dots in the centre of the display, and of the response procedure. For the control condition, there are no irrelevant dots	89
Figure 2 . Dot task: Mean number correct as a function of serial position for control and distraction conditions for SZ patients (panel A) and for healthy controls (panel B). Maximum number of corrects is 15. Error bars represent standard errors	90
Chapitre 4: Évaluation de la contribution relative de la saturation et de l'attention sélective dans l'explication des déficits observés en mémoire à court terme chez les individus en début d'évolution d'une psychose et chez leurs parents non atteints	91
Figure 1. Schematic illustration of one trial in the sandwich condition in the spatial task (for the sequences of five items).....	123
Figure 2. Proportion of correct responses as a function of each experimental condition for each group (panel A: schizophrenic (SZ) patients compared to their healthy controls and panel B: unaffected parents in comparison with their healthy controls). Errors bars represent 95% confidence intervals	124
Figure 3. Cohen's d between the groups for all the conditions in this experiment	125
Chapitre 5: Examen détaillé de la nature des erreurs produites en mémoire verbale et spatiale en relation avec les symptômes cliniques des personnes en début d'évolution d'une psychose	126
Figure 1. Schematic diagram of the dot task: Representation of the sequential presentation of the 7 dots and of the response procedure	150
Figure 2. Proportion of omission, intrusion and transposition errors produced by patients suffering from schizophrenia (SZ) and their controls as a function of type of information. Errors bars represent standard error of the mean (SEM)	151
Chapitre 6: Discussion générale	152
Figure 1. Examen méthodologique guidé par la chaîne causale dynamique	166

Chapitre 1: Introduction

Présentation de la problématique

La schizophrénie est un syndrome clinique affectant plusieurs sphères de la vie de la personne malade que ce soit sur les plans cognitif, affectif, social ou fonctionnel. Malgré les options pharmacologiques et psychothérapeutiques disponibles, les patients rapportent des plaintes cognitives telles la perte rapide d'informations lues ou entendues, une pauvre gestion de l'interférence et une difficulté à gérer les interruptions lors de l'accomplissement d'un travail donné. Ces perturbations connues et observées sur le plan de la mémoire à court terme (MCT) contribuent aux difficultés d'intégration au plan scolaire et socioprofessionnel chez des individus en début d'évolution d'une psychose. L'étude du déficit de la MCT constitue une piste d'investigation toujours en pleine effervescence. En effet, que ce soit dans la recherche des facteurs de risque par le biais des endophénotypes cognitifs (p.ex., Gur et al., 2007), de la modélisation de la maladie en évaluant la relation entre la neurobiologie, les symptômes psychiatriques et les difficultés cognitives (voir Frith, 1992; Goldman-Rakic, 1994) ou plus récemment dans le cadre des interventions en remédiation cognitive (p.ex., McGurk, Twamley, Sitzler, McHugo, & Mueser, 2007) la MCT constitue une cible d'intérêt. Ces différents champs de recherche n'ont probablement pas atteint une pleine maturité puisque les mécanismes sous-jacents à cette difficulté mnésique échappent encore aux chercheurs (p.ex., Lee & Park, 2005). Un examen théorique et empirique de la MCT est alors proposé dans la présente thèse dans l'optique de raffiner la compréhension de cette atteinte centrale. Pour parvenir à ce but, une méthodologie axée sur l'étude des processus sera privilégiée (p.ex., Knight & Silverstein, 2001). Cette approche guidera l'élaboration d'une tâche expérimentale sur mesure permettant de départager la contribution relative de facteurs cognitifs clés potentiellement explicatifs de cette perturbation en MCT.

Les manifestations cliniques de la schizophrénie

Au plan épidémiologique, la prévalence de la schizophrénie chez les adultes se situe entre 0,5 et 1 %. La schizophrénie est un syndrome clinique, c'est-à-dire un diagnostic posé à partir de manifestations cliniques et d'une évolution caractéristique. La schizophrénie,

comme tous les autres troubles psychotiques, est principalement caractérisée par une perte de contact avec la réalité (pour une revue exhaustive, voir Tandon, Nasrallah & Keshavan, 2009; Tandon, Keshavan & Nasrallah, 2008). Selon les critères du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994), ce syndrome clinique est déterminé par la présence de symptômes caractéristiques pendant une durée minimale d'un mois et par un net dysfonctionnement social persistant pendant au moins six mois. Les symptômes caractéristiques sont généralement divisés en trois catégories soient les symptômes positifs (p.ex., hallucination, délire), négatifs (p.ex., émoussement affectif, apathie, anhédonie) et de désorganisation de la pensée et du comportement (p.ex., discours désorganisé, comportement bizarre ou agressif). Sur la base d'analyses factorielles effectuées à partir de la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Mass, Schoemig, Hitschfeld, Wall et Haasen (2000) observent plus spécifiquement les cinq facteurs suivants: i) négatifs, ii) hostilité/excitation, iii) anxiété/dépression, iv) positifs et v) cognitifs.

Au-delà des symptômes psychiatriques, la schizophrénie est marquée par une panoplie de déficits cognitifs ayant des implications fonctionnelles (Green, Kern, Braff & Mintz, 2000). Notamment, les perturbations cognitives ont été associées à un faible fonctionnement social ainsi qu'à une difficulté dans la résolution de problèmes chez les individus présentant un premier épisode de psychose (Addington & Addington, 2008). En somme, la schizophrénie est un syndrome handicapant pour la personne atteinte. Il est alors plus qu'important d'élucider les facteurs de risque de cette maladie et de raffiner les options thérapeutiques, autant au plan pharmacologique, psychothérapeutique que dans le domaine de la remédiation cognitive.

Facteurs de risque liés à la schizophrénie

Le modèle *stress-vulnérabilité* suggère une interaction entre différents facteurs de risque génétiques et environnementaux dans l'explication de la schizophrénie. Plusieurs observations permettent d'affirmer avec certitude que la vulnérabilité génétique est un facteur important à considérer dans le développement de la schizophrénie. D'abord, la prévalence de la schizophrénie est plus grande (environ 10%) chez les apparentés de premier degré de personnes atteintes de schizophrénie que dans la population générale

(Kendler & Diehl, 1993). Les études d'adoption suggèrent que le risque de développer la schizophrénie est plus élevé chez un enfant né d'une mère souffrant de la maladie, comparativement à une mère ne souffrant pas de cette pathologie. De plus, ce résultat montre que l'agrégation familiale n'est pas due aux facteurs environnementaux partagés. La concordance pour la schizophrénie entre les jumeaux dizygotes (partageant 50% de leurs gènes) est de 10 % alors que le taux de concordance pour les jumeaux monozygotes (génétiquement identiques) est de 50 %. Ce dernier résultat est considéré comme une évidence que la transmission et le développement de la schizophrénie ne sont pas uniquement régis par des facteurs d'ordre génétiques puisque la concordance n'est pas parfaite (pour une revue exhaustive, voir Tandon, Keshavan & Nasrallah, 2008).

Au-delà des facteurs génétiques, des facteurs de risque environnementaux ont été rapportés dans les écrits scientifiques. Des facteurs viraux au deuxième trimestre de grossesse (p.ex., Pearce, 2001) et des complications périnatales associées à l'hypoxie cérébrale (p.ex., Zornberg, Buka & Tsuang, 2000) ont été associés au risque ultérieur de développer la schizophrénie. Il y aurait également un effet saisonnier, c'est-à-dire qu'un surplus de 5 à 8% de naissances hivernales est observé chez les personnes souffrant de schizophrénie (pour une revue, voir Torrey, Miller, Rawlings & Yolken, 1997). Enfin, les facteurs psychosociaux (p.ex., le stress) seraient davantage considérés comme des variables précipitant les épisodes psychotiques et reconnus comme étant en interaction avec la vulnérabilité génétique à la schizophrénie (Tsuang, Stone & Faraone, 2001). Somme toute, les chercheurs s'entendent généralement sur le fait que la schizophrénie est une maladie du cerveau résultant de l'interaction entre des facteurs d'ordre génétique et environnemental.

Plusieurs études révèlent des anomalies structurelles et fonctionnelles chez les personnes souffrant de schizophrénie et ce, dès le début de la maladie (pour une revue, voir Keshavan, Tandon, Boutros & Nasrallah, 2008). Une récente méta-analyse de Vita, De Peri, Silenzi & Dieci (2006) rapporte les résultats de 21 études portant sur les anomalies structurelles réalisées auprès d'individus en début d'évolution d'une psychose (premier épisode). Cette méta-analyse rapporte que des anomalies volumétriques sont présentes dès le début de la psychose, ce qui permet d'exclure la chronicité de la maladie en tant que facteur de confusion. Toutefois, la réduction du volume du lobe temporal et de l'amygdale

habituellement rapportée chez les patients chroniques n'est pas observée chez les patients en début d'évolution d'une psychose suggérant tout de même un changement perceptible à travers l'évolution de la maladie (Vita et al., 2006). Plusieurs études d'activation ont été rapportées dans les écrits. Ces études sont caractérisées par d'énormes variations concernant le type de tâches utilisées ce qui complexifie la généralisation des résultats. Tout de même, ces études montrent en général une diminution du taux d'utilisation du glucose ou du flot sanguin dans les structures temporo-limbiques et dorsolatérales préfrontales (Weinberger, Berman & Illowsky, 1988; Sadcock & Sadcock, 2000). Les études réalisées en neurobiologie servent de guide afin d'éclairer un autre champ de recherche clinique évaluant la relation entre ces anomalies neurobiologiques, les symptômes psychiatriques et les difficultés cognitives dans l'optique de mieux comprendre le syndrome complexe qu'est la schizophrénie. Cette tentative n'est pas nouvelle, plusieurs efforts effectués en ce sens sont rapportés dans les écrits scientifiques.

Modélisation de la schizophrénie: vers les théories intégratives

En effet, les dernières décennies sont caractérisées par de multiples tentatives de modélisation de la schizophrénie. Ces années de recherche peuvent se résumer en trois grandes phases, ou paradigmes, selon Andreasen, Paradiso et O'Leary (1998). Brièvement, dans la première phase, le but consiste à montrer que la schizophrénie est une maladie du cerveau telle qu'illustrée à l'aide des anomalies diffuses observées (voir par exemple, Johnstone, Crow, Frith, Husband, & Kreel, 1976). Dans la deuxième phase de recherche, l'objectif est d'identifier les régions du cerveau pouvant expliquer les symptômes schizophréniques. Parmi les différentes propositions théoriques, le modèle classique de Weinberger (1987) sur la théorie dopaminergique de la schizophrénie est éloquent. Il postule qu'une hypoactivité dopaminergique de circuits projetant vers les lobes frontaux engendrerait, par un mécanisme de rétroaction négative, une hyperactivité dopaminergique sous-corticale. Selon ce modèle, l'hypoactivité dopaminergique préfrontale serait liée aux symptômes négatifs alors que l'hyperactivité dopaminergique temporo-limbique serait associée aux symptômes positifs de la maladie.

Dans la troisième et actuelle phase de recherche, le but consiste davantage à identifier quels déficits cognitifs, appuyés par une circuiterie donnée, pourraient expliquer

les manifestations symptomatiques liées à la schizophrénie. Autrement dit, les chercheurs s'intéressent moins à trouver la région responsable d'une altération pour plutôt s'intéresser à l'intégration de l'activité entre différentes composantes de circuits. Parmi les différents modèles proposés, le modèle de la dysmétrie cognitive (Andreasen, Paradiso & O'Leary, 1998) suggère qu'une altération de la projection préfrontale-thalamique-cérébelleuse serait à l'origine de plusieurs difficultés de coordination mentale qui seraient responsables des symptômes de la schizophrénie. Deux modèles ayant influencé la neuropsychologie dans ce paradigme actuel de recherche seront maintenant abordés en détail puisqu'ils servent d'appui théorique dans le cadre de la présente thèse.

Le modèle élaboré par Frith (1992) est toujours d'actualité dans le domaine de la recherche clinique en schizophrénie. Le postulat de base réfère à une perturbation de la capacité de métareprésentation entraînant ainsi plusieurs symptômes liés à la schizophrénie. Trois anomalies cognitives principales caractérisent ce syndrome clinique. Premièrement, une altération de l'action volontaire entraînerait une pauvreté de l'action, des persévérations et des actions inappropriées. Deuxièmement, une perturbation dans la composante du « self-monitoring », c'est-à-dire du contrôle du patient de ses propres états mentaux, pourrait entraîner les symptômes dits schneidériens tels les délires d'influence, les hallucinations auditives et les troubles de l'insertion de la pensée. Troisièmement, un déficit dans l'inférence des états mentaux d'autrui expliquerait, entre autres, les délires de référence et les délires paranoïdes. L'originalité de ce modèle est de proposer des liens entre ces manifestations cliniques et des anomalies neurobiologiques reposant sur une intégration de l'activité de diverses régions du cerveau. Bien que ce modèle demeure un outil de référence intéressant, les études en imagerie ne lui apportent pas un soutien sans équivoque (voir Roy, Roy & Grondin, 2008).

Une autre tentative de modélisation de la schizophrénie est celle de Goldman-Rakic (1987, 1991, 1994; Goldman-Rakic & Selemon, 1997) qui considère qu'une perturbation de la mémoire de travail¹ pourrait expliquer plusieurs manifestations liées à la

¹ Le terme mémoire de travail est utilisé dans le modèle de Goldman-Rakic pour faire référence au maintien transitoire de l'information sur une courte durée. Le terme « mémoire à court terme » a été utilisé tout au long de la thèse doctorale pour référer au maintien temporaire de l'information et afin de demeurer neutre au plan théorique.

schizophrénie dont notamment la désorganisation de la pensée et du comportement, les symptômes négatifs et potentiellement les symptômes positifs (Goldman-Rakic & Selemon, 1997). Le cortex préfrontal occuperait un rôle central dans la génération de ces manifestations schizophréniques. Le déficit en mémoire de travail pourrait engendrer une difficulté à suivre des instructions et à garder une activité orientée vers un but. Par conséquent, ces difficultés pourraient également expliquer les symptômes cognitifs associés à la confusion, à la distractibilité accrue et aux difficultés attentionnelles (Goldman-Rakic, 1994). Les nombreux déficits observés aux tests neuropsychologiques chez les personnes souffrant de schizophrénie seraient tributaires d'une perturbation de la mémoire de travail (voir Goldman-Rakin & Selemon, 1997).

Ces différentes propositions théoriques montrent cet intérêt toujours présent dans la communauté scientifique à fournir un cadre conceptuel permettant d'intégrer la neurobiologie, la cognition et les symptômes dans l'optique de mieux comprendre une pathologie aussi complexe que la schizophrénie. Un courant de recherche en pleine effervescence nommé « la psychopathologie cognitive » (p.ex., Danion & Marczewski, 2001) vise particulièrement à comprendre l'incidence des déficits cognitifs dans l'explication des pathologies psychiatriques. L'étude de la nature des déficits cognitifs constitue donc un champ de recherche actif et prometteur dans la compréhension de la schizophrénie (Heinrichs, 2005). Afin de contribuer potentiellement à l'avancement des connaissances dans ce domaine, un examen théorique et empirique évaluant la nature des déficits cognitifs présents chez cette population est proposé dans la présente thèse. Cette évaluation des écrits, mais aussi des aspects méthodologiques à considérer pour assurer une juste interprétation des différentes observations disponibles, permettra de mettre en évidence des questions fondamentales demeurées sans réponses concernant la nature de l'atteinte en MCT limitant assurément des avancées théoriques et heuristiques.

Nature des déficits cognitifs: un aspect central de la maladie

Les troubles cognitifs sont décrits dans la schizophrénie depuis Kraepelin (1919). Plusieurs sources d'évidences suggèrent que les déficits cognitifs occupent une place centrale dans la maladie et que ces altérations ne constituent pas un épiphénomène, c'est-à-

dire un phénomène tributaire d'autres facteurs (p.ex., chronicité, médication). Voici l'argumentation permettant de situer les déficits cognitifs au cœur de la maladie.

Déficits cognitifs chez les personnes souffrant de schizophrénie. Une panoplie de déficits cognitifs a été identifiée chez les personnes atteintes de schizophrénie (voir Heinrichs & Zakzanis, 1998). Dans une méta-analyse sur les déficits cognitifs rencontrés dans cette population clinique, Heinrichs et Zakzanis (1998) rapportent les résultats de 204 études comparatives, parues entre 1980 et 1997. La recension des écrits considère les fonctions cognitives suivantes: mémoire verbale (rappel et reconnaissance de mots), mémoire non verbale, motricité unilatérale et bilatérale, attention/concentration, habiletés spatiales, fonctions exécutives, langage, habiletés tactiles et intelligence générale. Les données de 7420 personnes souffrant de schizophrénie et 5865 participants témoins sont incluses dans les analyses. Les déficits les plus prononcés sont observés aux tests neuropsychologiques mesurant la mémoire verbale ($d = 1,41$), la motricité ($d = 1,30$), le quotient intellectuel non verbal ($d = 1,26$), l'attention ($d = 1,16$) et les fonctions exécutives ($d = 1,15$). La performance est moins affaissée lors de l'évaluation neuropsychologique des habiletés spatiales. En somme, Heinrichs et Zakzanis concluent que la schizophrénie serait caractérisée au plan cognitif par la présence d'un déficit global, se manifestant par des niveaux d'atteintes variés sur tous les domaines évalués. Il est possible que cette apparente absence de spécificité des atteintes cognitives liées à la schizophrénie puisse être expliquée par le manque de spécificité des tests répertoriés qui sollicitent plusieurs processus cognitifs. De plus, il est probable que cet affaïssement généralisé soit le résultat de l'amalgame de sous groupes avec des atteintes plus spécifiques.

Une récente méta-analyse de Fioravanti, Carlone, Vitale, Cinti & Clare (2005) suggère également une atteinte généralisée de la cognition chez les adultes souffrant de schizophrénie en comparaison à un groupe témoin dans les cinq domaines suivants investigués: quotient intellectuel, mémoire, attention, fonctions exécutives et langage. Cette recension quantitative des écrits met par ailleurs en évidence une importante source d'hétérogénéité entre les études et recommande alors une plus grande rigueur méthodologique. Notamment, des recommandations sont suggérées concernant les informations disponibles relativement aux caractéristiques des groupes de patients.

L'incidence de variables sociodémographiques et cliniques telles que le sexe, le type de diagnostic, l'âge du début de la maladie, la durée de la maladie, le type de traitement, la scolarité prémorbide, le statut socio-économique et le statut du patient (interne ou externe) doivent être considérées dans les futures études. De plus, plusieurs études n'appartiennent pas sur le plan de la taille de l'échantillon, de l'âge et du sexe amenant ainsi les chercheurs à questionner la méthode d'appariement utilisée pour les patients (surtout pour les patients internes) et les témoins. Ces précautions au plan de la sélection des participants doivent être considérées afin de faciliter la compréhension de l'atteinte cognitive chez les patients, car une limitation des variations méthodologiques facilitera la généralisation des résultats (Fioravanti et al., 2005).

Malgré les nombreuses observations montrant des déficits en schizophrénie, quelques études rapportent qu'entre 20% et 30% de ces individus offrent une performance semblable à celle enregistrée chez des témoins (p.ex., Palmer et al., 1997; Holthausen et al., 2002). Ces résultats, plutôt surprenants, furent initialement questionnés par la communauté scientifique tel qu'illustré par le titre de cette publication « *Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal ?* » (Palmer et al., 1997). Une étude récente (Wilk et al., 2005) suggère que pour un quotient intellectuel égal (appariés à un maximum de trois points de différence sur le quotient intellectuel global), les patients présentent néanmoins des atteintes au plan des différentes échelles composant cette mesure. Ce résultat a amené ces derniers chercheurs à répondre à la publication précédente de Palmer et al.: « *No, it is not possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal* ». Il faut toutefois mentionner que l'affaissement généralisé dans un groupe n'exclut pas la présence d'hétérogénéité intra-groupe tel qu'observé dans l'étude de Wilk et al. (2005). En contrepartie, dans une étude comparant des paires de jumeaux discordants pour la schizophrénie (p.ex., Goldberg et al., 1990), la performance cognitive enregistrée par le jumeau malade, bien qu'adéquate comparativement à des témoins, est tout de même déficitaire lorsqu'elle est comparée à celle de son jumeau non atteint. Ce résultat nuance l'argumentation suggérant une performance cognitive dite normale chez les personnes souffrant de schizophrénie. Somme toute, il serait davantage approprié de discuter d'un meilleur fonctionnement prémorbide chez les personnes ayant un fonctionnement dit normal puisque la schizophrénie affecte nécessairement le cerveau et donc, la cognition.

Chronicité. Les déficits cognitifs sont présents chez les enfants à risque (c'est-à-dire qu'ils ont un parent atteint de schizophrénie) (Niemi, Suvisaari, Tuulio-Henriksson & Lonnqvist, 2003; Maziade et al., 2008), chez les individus expérimentant un premier épisode psychotique (voir Townsend & MG Norman, 2004) ainsi que chez les patients chroniques (Heinrichs & Zakzanis, 1998). Il est néanmoins difficile de statuer clairement sur la question de la chronicité puisque les études longitudinales permettant d'évaluer empiriquement la question sont rares et la durée de suivi est très variable (entre 1 an et 16,6 ans) (Ojeda et al., 2007). Par conséquent, la comparaison est effectuée sous la base d'études transversales ne permettant pas de répondre à la question d'intérêt. Malgré cela, la plupart des études longitudinales suggèrent une absence de détérioration des déficits cognitifs chez les personnes souffrant de schizophrénie (Townsend & MG Norman, 2004). Observation particulièrement importante à considérer, les études suggérant une amélioration de la cognition chez les patients sont caractérisées par l'absence d'un groupe témoin, suggérant alors que cette amélioration puisse être expliquée par les effets d'apprentissage liés aux tests neuropsychologiques.

De récentes observations suggèrent la présence d'une détérioration importante des processus cognitifs pour un sous-groupe de patients âgés ayant une mauvaise évolution clinique (Harvey, Reichenberg & Bowie, 2006). Il est important de mentionner ici que les études menées auprès des populations dites chroniques sont susceptibles d'être affectées par un biais de chronicité, c'est-à-dire que les personnes prenant part aux études représentent en fait les cas les plus sévères de la maladie puisqu'elles sont toujours dans le système de santé et ce, malgré plusieurs années. Enfin, des études supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer l'évolution des déficits cognitifs en schizophrénie.

Médication. Par ailleurs, les déficits cognitifs ne sont pas entièrement expliqués par la prise de médication puisque ces perturbations sont également présentes chez les individus ne recevant pas de traitement pharmacologique (Blanchard & Neale, 1994; Mohamed, Paulsen, O'Leary, Arndt, & Andreasen 1999) et chez les apparentés non atteints de personnes souffrant de schizophrénie (p.ex., Snitz et al., 2006). Barch, Carter, MacDonald, Braver et Cohen (2003) rapportent les résultats d'une étude réalisée auprès de patients présentant des déficits au Continuous Performance Test avant la prise de médication et après que la médication fut introduite. Une récente méta-analyse réalisée afin

de vérifier l'effet des antipsychotiques de seconde génération sur les processus cognitifs des personnes atteintes de schizophrénie suggère plutôt une absence de détérioration de la cognition (Woodward, Purdon, Meltzer & Zald, 2005).

Déficits cognitifs et apparentés non atteints. Les enfants de personnes atteintes de la schizophrénie présentent des déficits cognitifs (Niemi et al., 2003) de même que les apparentés adultes non atteints (Kremen et al., 1994). Les études effectuées auprès de paires de jumeaux monozygotes discordants pour la schizophrénie suggèrent que le jumeau non affecté de la paire discordante montre de subtiles altérations cognitives (Goldberg et al., 1995) signifiant que les déficits cognitifs sont d'une plus grande magnitude lorsque la maladie est développée. Des études évaluant la MCT rapportent un effet de charge génétique à la schizophrénie qui est lié à la sévérité des déficits évalués, c'est-à-dire que ces études observent plus de déficits chez les apparentés ayant plusieurs personnes atteintes dans leur famille comparativement aux apparentés ayant une seule personne atteinte (p.ex., Tuulio-Henriksson et al., 2002).

Plusieurs méta-analyses ont été publiées afin de déterminer la magnitude de l'atteinte cognitive chez les apparentés de premier degré. Selon la méta-analyse de Sitskoorn et al. (2004), les tailles d'effet obtenues chez cette population se situent à un niveau modéré selon la nomenclature de Cohen (1988) tel qu'illustré par le niveau d'atteinte rapporté en mémoire verbale ($d = 0.54$) ainsi que sur le plan des fonctions exécutives ($d = 0.51$). Les fonctions attentionnelles obtiennent la plus petite taille d'effet ($d = 0.28$). Parmi les autres récentes méta-analyses, celle de Sponheim, Steele et McGuire (2004) rapporte des tailles d'effets de petites à modérées au plan des fonctions exécutives. Whyte, McIntosh, Johnstone et Lawrie (2005) ont recensé des études incluant des mesures évaluant la mémoire déclarative et suggèrent que la performance des apparentés est plus touchée lorsque les tests demandent davantage de ressources cognitives. La méta-analyse la plus rigoureuse au plan méthodologique est celle de Snitz et al. (2006). Cette méta-analyse rapporte d'une part, des tailles d'effet se situant entre faible et modéré et d'autre part, une atteinte des processus cognitifs demandant plus de ressources cognitives (fonctions exécutives, mémoire de travail, inhibition). Donc, quantitativement, les déficits semblent d'une magnitude inférieure. Plusieurs questions demeurent concernant la nature de l'atteinte, c'est-à-dire au plan des mécanismes atteints et préservés. Donc, qualitativement,

il est probablement trop tôt pour déterminer si les déficits mesurés chez les apparentés sont semblables à ceux observés chez les personnes atteintes par la maladie.

Déficits cognitifs: candidats aux endophénotypes

Malgré la démonstration claire d'une contribution génétique prédominante à l'étiologie de la schizophrénie (Sullivan et al., 2003), l'identification des gènes de vulnérabilité est complexe et la reproduction des résultats demeure difficile. Dans ce contexte, un intérêt grandissant est porté aux endophénotypes qui réfèrent aux marqueurs de la vulnérabilité pour une maladie pouvant être neurophysiologiques, biochimiques, endocriniens ou cognitifs. Les endophénotypes cognitifs paraissent particulièrement prometteurs pour les raisons suivantes (voir Gottesman & Gould, 2003; Gur et al., 2007): i) une diminution de la performance touchant plusieurs domaines cognitifs est observée chez les personnes souffrant de schizophrénie; ii) ces déficits persistent au-delà des accès psychotiques et sont donc de réels marqueurs de trait; iii) des anomalies sont répertoriées sous une forme atténuée chez les apparentés ne souffrant pas de psychoses, suggérant que ces anomalies ne sont pas simplement une conséquence du traitement ou de l'effet perturbateur des symptômes et qu'elles puissent résulter de l'effet de gènes impliqués dans la maladie; iv) des études de jumeaux ont démontré qu'une partie importante de la variance de la performance cognitive est expliquée par des facteurs génétiques, autant dans la population générale que dans la population atteinte de schizophrénie.

Le *Consortium on the Genetic of Schizophrenia* (COGS) (Gur et al., 2007) a récemment identifié quelques déficits pouvant constituer des candidats aux endophénotypes. La MCT figure parmi ces différents candidats choisis. En effet, les recherches menées au plan des endophénotypes (Gur et al., 2007), de la modélisation de la schizophrénie (p.ex., Goldman-Rakic, 1987, 1991, 1994, 1995; Goldman-Rakin & Selemon, 1997) et de la remédiation cognitive (p.ex., Wykes et al., 2007; McGurk et al., 2007) s'intéressent à la MCT.

Importance de la MCT en schizophrénie

Certes, la MCT sollicite un intérêt important au plan scientifique. Au plan écologique, voici les plaintes habituellement rapportées chez les personnes souffrant de

problèmes liés à la MCT (Duval, Coyette & Seron, 2007, p. 211): « perte rapide d'informations; perte du fil d'une conversation, d'une émission de télévision ou d'une lecture; perte d'informations en cours d'activités; difficulté de gestion des interruptions temporaires dans la réalisation d'activités manuelles ou en cours de conversation; difficulté de gestion des interférences environnementales ou des interférences internes; difficulté de gestion des doubles tâches et diminution des capacités de traitement ». Ce déficit chez les patients atteints de schizophrénie a été associé à des problèmes au niveau fonctionnel (McGurk & Meltzer, 2000) et à une difficulté à bénéficier de l'apprentissage d'habiletés sociales (Smith et al., 1999). Enfin, la MCT est essentielle afin d'assurer le bon fonctionnement d'un large éventail de fonctions cognitives (par exemple, Lashley, 1951; voir aussi Majerus, 2007).

Au plan empirique, plusieurs observations suggèrent que la MCT est perturbée, mais les mécanismes sous-tendant cette difficulté sont encore peu connus (voir Lee & Park, 2005, pour une méta-analyse). Une méthodologie axée sur les processus pourrait être utile afin d'élucider les mécanismes déficitaires et préservés (p.ex., Knight and Silverstein, 2001; van der Linden, Meulemans, Belleville & Collette, 2000). D'une part, la recherche au plan des processus permettra principalement une meilleure conceptualisation du déficit tant observé en MCT chez la population atteinte de schizophrénie tout en permettant de tester les modèles cognitifs issus de la psychologie cognitive (Barch, 2006). D'autre part, une meilleure compréhension de la MCT facilitera la mise en branle de techniques d'intervention plus efficaces et permettra d'optimiser l'utilisation des endophénotypes dans les études génétiques. Cette approche orientée sur les processus sera adoptée dans le cadre de la présente thèse (pour plus de détails sur l'approche préconisée, voir le chapitre 2).

Pour ce faire, un examen théorique et empirique guidera l'élaboration de la tâche expérimentale qui sera utilisée dans la thèse afin d'évaluer la MCT chez des individus en début d'évolution d'une psychose. Un groupe d'apparentés non atteints sera également inclus afin de vérifier si les déficits présents chez les patients se retrouvent d'une façon atténuée chez ce groupe. Ce contrôle permettra d'écarter des hypothèses alternatives explicatives des résultats au plan clinique telles que la chronicité, les symptômes et la médication. L'inclusion d'un tel groupe permettra de proposer un candidat cognitif dans les études sur les endophénotypes bien que d'autres études seront nécessaires avant de

rencontrer tous les critères exigés dans ce domaine de recherche (voir Gottesman & Gould, 2003; Gur et al., 2007).

Orientations théoriques liées à la MCT dans la population générale

Deux courants de recherche caractérisent principalement les recherches menées en psychologie cognitive concernant la MCT: l'approche modulaire et l'approche unitaire. La conception modulaire interprète le fonctionnement de la MCT en considérant le type d'information traitée: verbale ou spatiale. La mise en lumière d'une atteinte différentielle à ces différents modules est interprétée comme une évidence appuyant la vision modulaire en MCT, soulignant ainsi le fonctionnement différent du module verbal par rapport à celui spatial. Le modèle de la mémoire de travail de Baddeley et Hitch (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley, 2000) a généré plusieurs travaux de recherche, autant dans l'optique de la compréhension du fonctionnement cognitif normal que pathologique. D'abord, le modèle comprend l'administrateur central, qui est un mécanisme de contrôle et de gestion des processus attentionnels. L'administrateur central contrôle l'activité des deux systèmes « esclaves », soit la boucle phonologique et la tablette visuo-spatiale. D'une part, la boucle phonologique est responsable de l'encodage et du maintien du matériel verbal. Elle comprend deux composantes: i) le registre phonologique, qui permet le maintien de l'information sur une courte période; ii) la boucle articulatoire, qui permet de garder l'information active par le biais de l'autorépétition. D'autre part, la tablette visuo-spatiale permet le stockage des éléments non verbalisables et de nature visuo-spatiale. Le fonctionnement de cette composante reposerait sur le scribe interne. Récemment, un module de mémoire tampon épisodique responsable de l'intégration de l'information de nature verbale et spatiale ainsi que de l'association entre l'item et son contexte a été ajouté au modèle (Baddeley, 2000). Cette composante constitue une interface entre les systèmes esclaves et la mémoire à long terme.

En contrepartie, la conception unitaire s'intéresse à comprendre les mécanismes en MCT, peu importe la nature de l'information mémorisée. Cette approche remet en question l'approche modulaire de la MCT puisque de plus en plus d'études suggèrent que le traitement de l'ordre, une fonction à la base de plusieurs activités cognitives, est fonctionnellement semblable peu importe la nature de l'information à mémoriser (verbale

ou spatiale) (p.ex., Jones, Farrand, Stuart, & Morris, 1995; Tremblay, Nicholls, Parmentier, & Jones, 2005; Ward, Avons, & Melling, 2005). La reproduction de plusieurs phénomènes connus dans le domaine verbal (p.ex., effet du suffixe, effet sandwich) dans le domaine spatial constitue un argument en faveur de la conception unitaire de la MCT (voir Guérard & Tremblay, 2008, pour une discussion). Ces données empiriques suggèrent une conceptualisation dite unitaire de la MCT (Brown, Neath, & Chater, 2007), suggérant l'existence d'un mécanisme cognitif indépendant de la nature de l'information à mémoriser (par exemple, la mémoire de l'ordre).

Malgré les différentes positions théoriques relatives à la MCT, la plupart des chercheurs s'entendent sur le fait que ce processus réfère au maintien et à la manipulation transitoire de l'information (p.ex., Baddeley, 2000; Miyake & Shah, 1999; Nairne, 2003). Un premier aspect dans la conceptualisation de la MCT est la notion de la capacité limitée. Cette notion a été introduite initialement par Miller (1956) et a été évaluée à sept plus ou moins deux items pouvant être retenus. Cowan (2001) suggère une capacité se situant plutôt entre trois et quatre items. Un deuxième aspect concerne la nécessité de déployer l'attention afin d'assurer le transfert des informations perceptives à la MCT. L'attention permettrait ainsi d'assurer un certain contrôle sur l'accès à la MCT (Cowan, 2000). Sur le plan empirique, de nombreuses études réalisées en psychologie cognitive expérimentale montrent l'interaction entre les processus attentionnels et la MCT; ces processus sont étroitement liés au plan conceptuel (voir Awh, Vogel & Oh, 2006).

Des études réalisées en cognition humaine suggèrent que la manière dont les stimuli sont organisés au plan perceptif influence la capacité de la mémoire et peut moduler l'attention sélective en MCT (Tremblay et al., 2005). En effet, les résultats des études réalisées dans le domaine spatial suggèrent que la MCT spatiale est susceptible à l'interférence lorsque les stimuli à mémoriser et les distracteurs sont semblables, alors que cet effet de distraction est aboli lorsque les distracteurs sont distincts au plan des caractéristiques physiques des stimuli (Tremblay et al., 2005).

En somme, les facteurs suivants sont à considérer lors de l'étude de la MCT: i) le type d'information traitée (p.ex., verbal, spatial); ii) les processus (p.ex., mémoire de l'item et la mémoire de l'ordre); iii) la capacité de la MCT; iv) le rôle de l'attention; v) le rôle de

l'organisation perceptive. Considérant les connaissances acquises quant au fonctionnement normal de la MCT, l'utilisation de tâches élaborées dans la tradition de la psychologie cognitive expérimentale devrait permettre d'isoler les différents processus cognitifs potentiellement explicatifs du déficit observé en MCT chez les individus souffrant de schizophrénie. L'évaluation cognitive des personnes atteintes de schizophrénie permettra d'évaluer la parcimonie des modèles théoriques issus de l'approche modulaire et unitaire explicités précédemment.

MCT et schizophrénie: relevé des appuis empiriques

Type d'information traitée: verbale et spatiale. Une récente méta-analyse menée par Lee & Park (2005) recense 124 études réalisées entre 1980 et 2004 comparant la MCT chez les personnes souffrant de schizophrénie et des participants témoins. Les différentes tâches considérées dans la méta-analyse sont les suivantes: *delayed-response task*, *delayed-matching-to-sample task*, *n-back task*, *span task* (empan numérique et spatial à rebours, empan de lecture, de conversation, de lettre-nombre et de mathématique), *AX-continuous test with a delay*, *spatial working memory task*. Les tâches ont été divisées en fonction du domaine de l'information (verbal, spatial). Cette méta-analyse a mis en lumière que le déficit de la mémoire de travail est présent chez les personnes atteintes de schizophrénie peu importe la nature de l'information à mémoriser et les caractéristiques méthodologiques de la tâche ou du paradigme utilisé. La magnitude de la différence entre les témoins et les patients en mémoire de travail correspond à une taille d'effet se situant dans la moyenne. L'adoption d'une approche par processus (p.ex., effet de l'attention sélective sur l'encodage, autant dans le domaine verbal que spatial) plutôt que par module (verbal, spatial) devient nécessaire en recherche puisque le déficit ne semble pas varier en fonction du domaine de l'information.

Processus: item et ordre. La tâche classique utilisée dans l'étude de la MCT est le rappel sériel; cette tâche consiste à présenter une série d'items séquentiellement au participant. Lors du rappel, celui-ci doit se remémorer les items ainsi que leur ordre de présentation. Par exemple, si les chiffres 1, 5, 7, 9 sont lus par un expérimentateur alors le participant doit, lors de la phase de rappel, se rappeler des bons chiffres dans le bon ordre. Les résultats typiques observés dans la population dite normale montrent des effets de

primauté et de récence, où respectivement, le rappel est meilleur pour les premiers et pour les derniers items de la liste à mémoriser. Ces résultats sont souvent représentés dans les écrits par une courbe en U de la performance en fonction de la position sérielle des items à rappeler. La tâche de rappel sériel permet notamment de mesurer l'information de l'item (p.ex., se rappeler d'un chiffre) et l'information de l'ordre (p.ex., se rappeler de l'ordre dans lequel le chiffre a été présenté). L'analyse détaillée des erreurs produites en MCT permet de cibler l'origine de la perturbation en MCT. Une erreur peut être reliée à une altération au niveau du maintien en mémoire de l'item (omission, intrusion) ou de l'ordre (transposition). La proportion des erreurs produites dans la population dite normale est équivalente dans les deux domaines de l'information (verbal, spatial) pourvu que les tâches expérimentales soient équivalentes (Guérard & Tremblay, 2008).

Deux études ont évalué les erreurs produites en MCT chez les individus souffrant de schizophrénie. La première étude (Elvevag et al., 2001) a été menée dans le domaine verbal et montre que les personnes atteintes de schizophrénie commettent de façon disproportionnée des erreurs d'omission à la fin d'une liste de six items (lettres) à mémoriser. Ainsi, puisque les erreurs concernent principalement les omissions (information d'item) et non l'information de l'ordre, les résultats suggèrent que la MCT pour l'information de l'ordre est préservée. Elvevag, Fisher et Goldberg (2002) ont utilisé le rappel-sonde (*probed recall*) afin d'évaluer le maintien de l'ordre chez cette même population clinique. Ce paradigme est semblable à la tâche classique de rappel sériel. Toutefois, plutôt que de rappeler toute la séquence d'items (des lettres), les participants doivent uniquement rappeler un item présenté à une position spécifique. Les résultats obtenus dans le cadre de cette étude confirment à nouveau, selon ces chercheurs, que la mémoire de l'ordre est intacte chez les personnes souffrant de schizophrénie. La deuxième étude (Fraser, Park, Clark, Yohanna, & Houk, 2004), réalisée dans le domaine spatial, permet de conclure que les patients montrent une mémoire de l'item déficitaire. Une analyse détaillée des erreurs produites n'a cependant pas été complétée dans cette étude en raison de la nature de la tâche expérimentale.

Capacité de la MCT. L'étude menée par Dreher et al. (2001) permet de déterminer la contribution relative des processus liés au rappel de l'information de l'item de ceux

associés au rappel de l'information de l'ordre en MCT spatiale. La tâche utilisée réfère à une version informatisée des Blocs de Corsi permettant de mesurer l'effet du type de présentation (simultanée, séquentielle), du délai de rétention (10 secondes), de la charge en mémoire (ensemble mnémonique entre deux et cinq items) et de la modalité de réponse (rappel, reconnaissance). Les résultats montrent que la performance des deux groupes diminue lorsque la séquence à mémoriser ou du délai augmente. Cet effet est par contre plus important dans le groupe clinique, suggérant une capacité réduite de la MCT ou une saturation de celle-ci (Elvevag et al., 2002; Fraser et al., 2004; Dreher et al., 2001).

Rôle de l'attention. Parmi les pistes de recherche en cours dans le domaine de la schizophrénie, celles au plan perceptif et attentionnel sont à explorer davantage afin de comprendre la nature du déficit en MCT (voir Lee & Park, 2005). Autrement dit, les patients peuvent avoir de la difficulté à créer une représentation perceptuelle adéquate et à sélectionner l'information pertinente à mémoriser. En adoptant une approche orientée sur les processus, il est possible d'évaluer la contribution de ces facteurs pouvant affecter les contre-performances objectivées aux tests classiques de MCT et ce, en fonction du domaine évalué (verbal, spatial).

Afin d'étudier l'atteinte mnésique chez les personnes souffrant de schizophrénie, Oltmanns et Neale (1975) ont utilisé des tâches où l'impact de la distraction est mesuré par le *Digit Span Distractibility Test* (DSDT). Dans la condition contrôle, cette tâche de rappel sériel verbal consiste à rappeler dans l'ordre une séquence de chiffres (items) lus par une voix féminine. Dans la condition distraction, cette tâche nécessite le rappel d'une séquence de chiffres à mémoriser (chiffres lus par une voix féminine) dans l'ordre en ignorant les stimuli non pertinents (chiffres lus par une voix masculine) insérés entre les chiffres à mémoriser. L'insertion de stimuli non pertinents entre les items pertinents à mémoriser entraîne une augmentation des erreurs lors du rappel et ce, autant chez les patients que chez les participants témoins (Corrigan & Green, 1991; Harvey & Pedley, 1989; Lawson, McGhie & Chapman, 1967; Oltmanns & Neale, 1975; Oltmanns, 1978; Rund, 1989). Cette difficulté à filtrer les stimuli non pertinents fait partie des limites fondamentales liées à la cognition humaine. L'incidence délétère de la distraction est toutefois supérieure chez les patients. En outre, pour une liste de 6 chiffres, les stimuli non pertinents entraînent une

diminution de la performance de rappel de 46% chez les patients alors qu'elle est de 26% chez les témoins. Même sans distraction, la performance enregistrée chez les patients est déjà plus faible (Corrigan & Green, 1991; Oltmanns & Neale, 1975; Rund, 1989). L'attention sélective étant sous-jacente à plusieurs processus cognitifs, son altération limite assurément le bon fonctionnement de la MCT. Il semble qu'une faible résistance à la distraction puisse amplifier les déficits mnésiques observés chez cette population clinique (Oltmanns & Neale, 1975). La distinction entre les déficits attentionnels et mnésiques semble donc fondamentale à la spécification des troubles cognitifs rencontrés dans ce syndrome clinique.

Bien que plusieurs travaux aient été menés sur les mécanismes responsables du traitement de l'information spatiale en MCT, peu d'études se sont attardées à vérifier la contribution de l'attention sélective dans l'explication des déficits rencontrés. La plupart des études examinant la relation entre la capacité de traitement de la MCT et l'attention sélective ont été effectuées en MCT verbale. Harvey et Pedley (1989) ont étudié l'effet de l'interférence auditive et visuelle chez les personnes atteintes de schizophrénie. La tâche utilisée en modalité auditive est celle d'Oltmanns et Neale (1975), où la présentation séquentielle de chiffres à mémoriser est interpolée de chiffres à ignorer. Pour la tâche visuelle, une présentation simultanée de chiffres à mémoriser au centre d'un écran d'ordinateur est immédiatement suivie de chiffres non pertinents présentés simultanément. Un impact significatif de la distraction est uniquement observé lors de la tâche en modalité auditive. Ici, il est impossible de conclure que la MCT visuelle n'est pas sensible à l'interférence puisque les tâches utilisées dans cette étude présentent des différences importantes sur le plan méthodologique. Ainsi, il est reconnu que pour effectuer une comparaison systématique du traitement de l'information dans différentes modalités (auditive et visuelle) et codes (verbal et spatial), il est essentiel que les tâches sollicitent les mêmes processus cognitifs, peu importe la nature des stimuli (voir Jones, Farrand, Stuart & Morris, 1995; Ward, Avons & Melling, 2005, pour une discussion).

Rôle de l'organisation perceptive. La présence d'un trouble d'intégration visuelle ou d'organisation perceptive constitue une hypothèse alternative à l'attention sélective pour expliquer le déficit objectivé en MCT pour le traitement de l'information spatiale. Dans les

écrits scientifiques, les habiletés perceptives sont déficitaires chez les personnes souffrant de schizophrénie et ce déficit peut même devenir un avantage dans certaines tâches (pour une revue, voir Uhlhass & Silverstein, 2005). En effet, certaines études rapportent que les patients atteints de schizophrénie sont plus rapides que les témoins pour détecter des cibles lorsque la configuration des cibles et des leurres entrave plutôt la performance des témoins (Uhlhass & Silverstein, 2005). Le déficit d'organisation perceptive serait davantage rapporté chez les individus présentant une schizophrénie sévère, c'est-à-dire chez les individus ayant un fonctionnement prémorbide plus sombre, montrant des symptômes de désorganisation au premier plan et ayant une mauvaise évolution (Uhlhass & Silverstein, 2005). Le déficit est observé lorsque la tâche sollicite le *top-down processing*, c'est-à-dire lorsque le contexte influence la reconnaissance de parties disparates.

Il semble toutefois que l'organisation perceptive soit préservée chez les patients ayant un premier épisode de schizophrénie (p.ex., Silverstein et al., 2006). Selon Uhlhass & Silverstein (2005), le déficit d'organisation perceptive serait à la base de plusieurs déficits cognitifs. Ce déficit est également rapporté dans le domaine auditif (p.ex., Silverstein, Matteson & Knight, 1996) et il est postulé par certains chercheurs que ce déficit expliquerait les altérations au plan de la perception et de la production du langage (voir Uhlhass & Silverstein, 2005). Par ailleurs, les habiletés perceptives seraient altérées uniquement lorsqu'elles sont en interaction avec une composante mnémonique (p.ex., Fleming et al., 1997). Tek et al. (2002) montrent que le déficit en MCT spatiale demeure présent lorsque la composante perceptive est contrôlée. Enfin, les déficits au plan de l'organisation perceptive pourraient être à la base du déficit rencontré en MCT, bien que certaines données empiriques soient divergentes.

Évaluation de la MCT chez les apparentés de premier degré non atteints

L'étude des déficits cognitifs chez les individus souffrant de schizophrénie combinée à l'étude de ces traits chez leurs apparentés non atteints constitue un devis expérimental permettant d'avoir accès à la vulnérabilité génétique sans les facteurs de confusion liés à la maladie. Selon Kéri et Janka (2004), les déficits cognitifs étudiés manqueraient actuellement de spécificité et de sensibilité dans le cadre des études sur les endophénotypes. Une investigation approfondie sur le plan des processus dans une

perspective de recherche en psychologie cognitive expérimentale pourrait permettre des avancées dans ce domaine (Lefèbvre, Cellard, Tremblay & Roy, 2006).

Les déficits au plan de la mémoire verbale sont également observés chez les apparentés de personnes atteintes de schizophrénie. La procédure du DSDT (Oltmanns & Neale, 1975) a été utilisée pour mesurer l'impact de la distraction en MCT chez les enfants de patients atteints de schizophrénie. Harvey, Winters, Weintraub et Neale (1981) ont utilisé cette procédure lors d'une étude comparative entre les enfants de parents atteints de la schizophrénie, du trouble unipolaire, du trouble bipolaire ainsi que des enfants de parents témoins. Dans cette étude, l'ensemble mnémorique est de six chiffres pour la condition contrôle et de cinq chiffres pour la condition distraction. Les résultats montrent que la courbe de position sérielle des enfants de parents souffrant de schizophrénie est différente de celle des autres groupes (unipolaire, bipolaire et témoins). La courbe de position sérielle est caractérisée par un effet de primauté affaibli chez les enfants de parents affectés par la schizophrénie seulement lors de la présence de distraction. Les enfants de parents souffrant de troubles thymiques et les enfants de parents témoins offrent une performance semblable. Ce résultat corrobore ceux d'Oltmanns (1978) suggérant que la courbe de position sérielle des patients atteints de schizophrénie est caractérisée par une diminution de l'effet de primauté. Par contre, d'autres chercheurs (Erlenmeyer-Kimling & Cornblatt, 1978; Cornblatt & Erlenmeyer-Kimling, 1985) n'obtiennent pas de tels résultats concernant la spécificité de la courbe de position sérielle. Ensuite, l'ensemble mnémorique utilisé est composé de trois et de cinq items, ce qui est inférieur à celui utilisé dans les études antérieures. En bref, les résultats des études utilisant le DSDT sont controversés chez les enfants à risque de développer la schizophrénie alors que chez les personnes atteintes par la maladie, l'effet de la distraction est manifeste dans le domaine verbal.

Certaines recherches suggèrent que la MCT spatiale serait un indicateur de la force de l'association familiale de la schizophrénie comparativement à la MCT verbale (Tuulio-Henriksson et al., 2002; Warnick & Allen, 2005). Tuulio-Henriksson et al. ont comparé la

performance enregistrée par des apparentés simplex² et des apparentés multiplex³ sur différents tests neuropsychologiques évaluant plusieurs domaines cognitifs. Le but de cette étude consiste à identifier les tests neuropsychologiques les plus corrélés au degré d'antécédents familiaux. Le seul test décelant une différence entre les groupes est la partie à l'envers du sous-test *Spatial Span*. Ces résultats suggèrent que l'association familiale de la schizophrénie serait reliée à la MCT spatiale et non à la MCT verbale.

Warnick et Allen (2005) ont effectué une étude comparative entre des individus avec une histoire familiale positive de schizophrénie (HF+) et ceux ayant une histoire familiale négative de schizophrénie (HF-). Dans cette étude, les individus avec une HF+ avaient un apparenté de premier ou de deuxième degré atteint de la schizophrénie alors que ceux avec un HF- sont en fait des participants témoins. Les tests neuropsychologiques utilisés réfèrent aux sous-tests *Digit Span* et *Spatial Span*. Les scores disponibles sont: i) le score global (sommation de la partie endroit et de la partie envers); ii) le score de la partie endroit seule; iii) le score de la partie envers seule. Les résultats suggèrent la présence d'une possible dissociation entre la performance enregistrée en MCT verbale et spatiale entre les groupes, c'est-à-dire une performance différente pour chacun des groupes en fonction du sous-test mesuré. Il est impossible de déterminer si l'atteinte est différentielle à l'intérieur même de chaque groupe puisque les analyses statistiques réalisées sont incomplètes. Néanmoins, l'analyse visuelle des résultats suggère une atteinte spécifique de la MCT spatiale chez les individus avec une HF+ de schizophrénie. La généralisation des résultats de cette étude doit être interprétée en fonction de la petite taille de l'échantillon (HF+ = 10; HF- = 13). Malgré cela, la question d'une atteinte différentielle entre la MCT verbale et spatiale chez les apparentés reste encore sans réponse.

L'étude de Conklin et al. (2005) compare la performance des patients atteints de schizophrénie à des apparentés de premier degré sur des mesures de MCT verbale et spatiale. Le sous-test *Digit Span* a été utilisé afin de mesurer la MCT verbale et le sous-test *Spatial Span* pour évaluer la MCT spatiale. Les résultats suggèrent qu'une atteinte en MCT est présente dans les deux domaines (verbal, spatial) chez les patients atteints de

² Apparenté ayant un seul patient souffrant de schizophrénie.

³ Apparenté ayant deux patients ou plus souffrant de schizophrénie ou de psychoses apparentés à la schizophrénie.

schizophrénie. Pour les apparentés, les auteurs suggèrent que l'atteinte est présente lorsque les demandes cognitives de la tâche augmentent. Alors que le sous-test *Digit Span* permet de discriminer entre les participants témoins et les apparentés, le sous-test *Spatial Span* ne permet pas d'obtenir une telle différence, amenant ainsi l'hypothèse d'une atteinte différentielle au plan de la nature de l'information à mémoriser chez les apparentés. Les auteurs rejettent cette hypothèse en soulignant les problèmes méthodologiques associés au sous-test *Spatial Span*.

Au-delà du type d'information à mémoriser (verbal, spatial), le sous-test *Spatial Span* présente des différences méthodologiques par rapport au sous-test *Digit Span*. Notamment, ces deux sous-tests se distinguent au plan de la phase de rappel de l'information. La planche renfermant les blocs est présente lors de la phase d'encodage et de rappel pour le sous-test *Spatial Span*, ce qui fournit un indice de récupération au participant. Aucune information n'est présentée lors de la phase de rappel du sous-test *Digit Span*. De cette manière, le sous-test *Spatial Span* est normalement mieux réussi que le sous-test *Digit Span* dans la condition à rebours (Berch, Krikorian & Huha, 1998). Ce test mesurant la MCT spatiale est utilisé depuis au moins 30 ans en neuropsychologie et en recherche alors qu'il repose sur des mécanismes cognitifs encore peu compris (Berch et al., 1998). Bref, l'utilisation du sous-test *Spatial Span* est problématique lors de l'évaluation de la MCT spatiale (Conklin et al., 2005). Somme toute, il est encore difficile de déterminer si la nature de l'atteinte cognitive chez les apparentés non atteints varie en fonction de la nature de l'information mémorisée ou en fonction des processus cognitifs sollicités (charge en mémoire, attention sélective, organisation perceptive).

Principaux constats

À la lumière de cette recension des écrits, il appert que le déficit en MCT verbale et spatiale soit présent chez les personnes souffrant de schizophrénie. Ces altérations, bien que de moindre ampleur, semblent caractériser le profil cognitif en MCT chez les apparentés non atteints quoique des résultats divergents soient rapportés. Dans les deux cas, les mécanismes responsables de l'atteinte en MCT sont encore peu compris. Ce constat s'explique probablement par le fait que la plupart des études comparent des individus atteints de schizophrénie à des témoins examinent: i) un seul domaine cognitif à la fois

(verbal ou spatial); ii) un seul processus cognitif (charge en mémoire ou interférence); iii) une seule population à la fois (patients souffrant de schizophrénie ou apparentés). Afin de s'assurer que les résultats obtenus ne sont pas dus à des variations échantillonnales (Conklin et al., 2005), il devient pertinent de comparer à l'intérieur même d'une étude ces différents facteurs liés à l'évaluation systématique de la cognition et de l'échantillon.

Une incapacité à filtrer les distracteurs ainsi qu'une capacité réduite de traitement de l'information en MCT constituent des facteurs modérateurs potentiels pour expliquer les déficits à une panoplie de tâches de mémoire. Notamment, les difficultés attentionnelles peuvent amplifier les difficultés présentées par les patients souffrant de schizophrénie lors de tâches de rappel sériel verbal, mais cet effet semble dépendre du nombre d'items à mémoriser, soit le niveau de la charge mnémonique (Oltmanns & Neale 1975; Rund, 1989). Peu de données sont disponibles en MCT spatiale à ce sujet, à la fois chez les patients et chez leurs parents non affectés.

Certains chercheurs suggèrent que la capacité de la MCT ne pourrait être la source du déficit en MCT (Fuller, Luck, McMahon, & Gold, 2005) puisque des études suggèrent que les patients montrent une performance déficitaire lorsque l'ensemble mnémonique est composé d'un seul item (Park & Holzman, 1992), ce qui est en deçà de la capacité minimale de la mémoire. En contrepartie, certains chercheurs trouvent des déficits uniquement lorsque la charge en MCT augmente au-delà de cinq items (p.ex., Elvevag et al., 2001). L'augmentation de la charge permet habituellement de mettre en lumière des différences significatives chez les apparentés de personnes atteintes de schizophrénie en comparaison à un groupe témoin. Considérant l'état des connaissances en cognition normale et les résultats divergents soulevés dans les écrits concernant la source du déficit en MCT chez les personnes atteintes de schizophrénie, une tâche sera construite sur mesure afin de mesurer l'interaction entre la MCT et l'attention sélective dans le domaine verbal et spatial.

La présente étude: Paradigme de l'effet sandwich

En psychologie cognitive, le paradigme de l'effet sandwich (Hitch, 1975) a été développé pour investiguer l'incidence de l'interférence verbale en MCT. La tâche en est

une de rappel sériel où les stimuli à mémoriser doivent être rappelés selon l'ordre de présentation. Deux conditions sont évaluées: une condition contrôle et une condition sandwich. La condition contrôle consiste en la présentation d'une séquence de chiffres (item). Après la présentation du dernier item à mémoriser, le participant doit rappeler le matériel dans l'ordre. La condition sandwich est évaluée avec des stimuli non pertinents (distracteurs) interpolés entre les stimuli à mémoriser. La présentation de stimuli non pertinents entre chaque item à mémoriser provoque une augmentation modérée de 5 à 10 % des erreurs à toutes les positions sérielles lors du rappel chez une population dite normale (Hitch, 1975). Cette diminution de la performance est connue sous le nom de l'effet sandwich. Cette procédure est semblable à celle du DSDT (Oltmanns & Neale, 1975) utilisée afin d'étudier la MCT chez les populations psychiatriques.

Cette procédure a été reproduite dans le domaine spatial (Tremblay et al., 2005). Cette équivalence fut élaborée à partir de la tâche de points qui constitue un analogue des tâches de rappel sériel développées en verbal (voir Jones et al., 1995; Smyth & Scholey, 1996), dans laquelle des points noirs sont présentés séquentiellement. Lors du rappel, le participant doit rappeler dans l'ordre les différentes localisations. L'effet sandwich est présent dans le domaine spatial et peut être aboli lorsque les caractéristiques physiques des stimuli non pertinents sont distinctes des stimuli à mémoriser.

Objectifs et hypothèses

Le but de la thèse consiste à préciser la nature des troubles de la MCT fréquemment observés chez les personnes atteintes de schizophrénie ainsi que chez leurs apparentés de premier degré non atteints. Pour ce faire, un examen systématique de la MCT et de sa susceptibilité à la distraction – interaction avec l'attention sélective – sera effectué à l'aide du paradigme de l'effet sandwich.

Dans un premier temps, le paradigme de l'effet sandwich sera utilisé afin de vérifier si la MCT spatiale, pour une charge mnémonique donnée, est susceptible à la distraction. Il est prédit que la MCT devrait être susceptible à la distraction, tel que les études dans le domaine verbal le suggèrent. Si le patron de résultat est différent de celui habituellement rapporté dans le domaine verbal alors le résultat s'inscrira dans le courant modulaire de la

MCT (voir Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley, 2000). D'un autre côté, si le résultat est semblable, alors les données seront interprétées dans le courant de l'équivalence fonctionnelle du traitement de l'ordre en MCT (voir Jones et al., 1995).

Dans un deuxième temps, l'utilisation de ce paradigme permettra de départager l'apport des facteurs suivants: i) la charge en mémoire (ensemble mnémorique de cinq et sept items); ii) la présence de distraction (condition contrôle et condition sandwich); iii) la nature de l'information à mémoriser (verbale et spatiale). L'étude conjointe des patients souffrant de schizophrénie et de leur parent non atteint permettra de déterminer un candidat cognitif, c'est-à-dire une atteinte commune présente dans les deux groupes. Les relations attendues sont les suivantes: i) présence d'un effet de charge autant dans le domaine verbal que spatial; ii) effet de la distraction dans le domaine verbal et absence de cet effet dans le domaine spatial. Le patron de performance des apparentés devrait se situer à un niveau intermédiaire entre les patients atteints de schizophrénie et les participants témoins (taille d'effet entre faible et moyenne selon la nomenclature de Cohen).

Dans un troisième et dernier temps, une évaluation des patrons d'erreurs produits en MCT par les patients en comparaison au groupe témoin sera réalisée afin de compléter cet examen. Cette analyse des erreurs sera effectuée à partir du candidat cognitif retenu précédemment. L'analyse des erreurs permettra une évaluation exhaustive de la MCT sur le plan de la mémoire de l'item et de l'ordre. Si la mémoire de l'item est davantage perturbée que la mémoire de l'ordre chez les personnes souffrant de schizophrénie, les omissions et les intrusions devraient être plus fréquentes que les erreurs d'ordre (transpositions). Une évaluation de la relation entre ces erreurs et la symptomatologie sera effectuée dans l'optique d'apporter des appuis empiriques aux tentatives de modélisation de la schizophrénie.

Enfin, les différentes manipulations effectuées dans la présente thèse permettront de tester le rôle de chacune des composantes du modèle de la mémoire de travail (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley, 2000) par rapport à la schizophrénie: i) un déficit de la capacité d'association au contexte temporel serait indicateur d'un problème au niveau de la mémoire tampon épisodique; ii) un traitement déficitaire de l'information spatiale est associé au dysfonctionnement de la tablette visuo-spatiale; iii) un déficit lié au traitement de

l'information verbale suggère l'implication dysfonctionnelle de la boucle phonologique; iv) un déficit de l'attention sélective soulèverait la possibilité d'une atteinte au niveau de l'unité de gestion centrale.

Structure de la thèse

Ce premier chapitre réfère à l'introduction générale et fait état des connaissances actuelles sur la schizophrénie, au plan des facteurs de risque et des différentes manifestations cliniques et amène la question d'intérêt de la thèse. Le prochain chapitre constitue une recension critique des écrits justifiant l'adoption de l'approche de la psychologie cognitive expérimentale dans l'étude de la schizophrénie. Ce chapitre met en lumière les variables de confusion à considérer dans l'étude d'une telle pathologie et propose des solutions au plan méthodologique et statistique. Bref, ce chapitre explique la stratégie méthodologique privilégiée dans la présente thèse.

Le troisième chapitre rapporte les résultats d'une première étude portant sur la relation entre la MCT et l'attention sélective pour le traitement de l'information spatiale uniquement puisque les données disponibles dans les écrits sont recueillies dans le domaine verbal. Les résultats de cette étude ont motivé la planification de la deuxième étude, dont les résultats sont exposés dans le quatrième et le cinquième chapitre de la thèse⁴.

Le quatrième chapitre est constitué d'un article rapportant les résultats de la deuxième étude de la thèse, c'est-à-dire sur le fonctionnement de la MCT chez les personnes souffrant de schizophrénie et les apparentés non atteints. Cette étude consiste à examiner la contribution de différents facteurs cognitifs au trouble de la MCT chez les personnes souffrant de schizophrénie ainsi que chez les apparentés de premier degré non atteints. L'objectif de cette étude est de mieux comprendre les mécanismes atteints ou préservés en MCT: i) effet de charge en mémoire ou saturation (cinq et sept items à mémoriser); ii) effet d'interférence (manipulation du type d'interférence – distincte du matériel à mémoriser); iii) nature de l'information mémorisée (verbale, spatiale). Afin de vérifier l'incidence de ces différents facteurs, le paradigme de l'effet sandwich en MCT

⁴ Les participants inclus dans l'étude 1 (résultats rapportés au chapitre 3) diffèrent de ceux rapportés dans l'étude 2 (résultats présentés aux chapitres 4 et 5).

verbale et spatiale est utilisé à nouveau dans le cadre de la présente étude, mais en variant plusieurs paramètres méthodologiques (rappel sériel, type d'interférence).

En fonction des résultats obtenus au chapitre précédent, le cinquième chapitre rapporte une analyse des erreurs produites en MCT chez les personnes souffrant de schizophrénie en comparaison au groupe témoin. Par la suite, la relation entre ces types d'erreurs et les symptômes cliniques sera évaluée chez les personnes atteintes de schizophrénie. Considérant l'objectif d'une meilleure compréhension de la relation entre les erreurs produites par les personnes souffrant de schizophrénie et la symptomatologie psychiatrique, l'analyse des erreurs chez les parents des personnes n'est pas rapportée dans ce chapitre. Par contre, cette analyse est présentée à l'Annexe A et sera discutée dans la discussion générale de la thèse.

Enfin, le sixième et dernier chapitre propose une discussion générale. Ce chapitre fait un retour succinct sur les principaux résultats de la thèse de façon intégrée, un examen des limites et des forces de l'étude et une présentation des contributions théoriques, cliniques et méthodologiques potentielles.

Références

- Addington, J., & Addington, D. (2008). Social and cognitive functioning in psychosis. *Schizophr Res*, 99(1-3), 176-181.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: Author.
- Andreasen, N. C., Paradiso, S., & O'Leary, D. S. (1998). "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull*, 24(2), 203-218.
- Awh, E., Vogel, E. K., & Oh, S. H. (2006). Interactions between attention and working memory. *Neuroscience*, 139(1), 201-208.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*, 4(11), 417-423.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. In G. H. B. (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol. 8, pp. 47--89). New York: Academic Press.
- Barch, D. M. (2006). What can research on schizophrenia tell us about the cognitive neuroscience of working memory? *Neuroscience*, 139(1), 73-84.
- Barch, D. M., Carter, C. S., MacDonald, A. W., Braver, T. S., & Cohen, J. D. (2003). Context-processing deficits in schizophrenia: diagnostic specificity, 4-week course, and relationships to clinical symptoms. *J Abnorm Psychol*, 112(1), 132-143.
- Berch, D. B., Krikorian, R., & Huha, E. M. (1998). The Corsi block-tapping task: methodological and theoretical considerations. *Brain Cogn*, 38(3), 317-338.
- Blanchard, J. J., & Neale, J. M. (1994). The neuropsychological signature of schizophrenia: generalized or differential deficit? *Am J Psychiatry*, 151(1), 40-48.
- Brown, G. D., Neath, I., & Chater, N. (2007). A temporal ratio model of memory. *Psychol Rev*, 114(3), 539-576.
- Conklin, H. M., Curtis, C. E., Calkins, M. E., & Iacono, W. G. (2005). Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: Cognitive functioning shedding light on etiology. *Neuropsychologia*, 43(6), 930-
- Cornblatt, B. A., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1985). Global attentional deviance as a marker of risk for schizophrenia: specificity and predictive validity, *J Abnorm Psychol* (Vol. 94, pp. 470-486).
- Corrigan, P. W., & Green, M. F. (1991). Signal detection analysis of short-term recall in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, 179(8), 495-498.
- Cowan, N. (2001). The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behav Brain Sci*, 24(1), 87-114; discussion 114-185.
- 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.
- Dreher, J. C., Banquet, J. P., Allilaire, J. F., Paillere-Martinot, M. L., Dubois, B., & Burnod, Y. (2001). Temporal order and spatial memory in schizophrenia: a parametric study. *Schizophr Res*, 51(2-3), 137-147.
- Duval, J., Coyette, F., & Seron, X. (2007). Programme multifactoriel, cognitif et écologique de rééducation de l'administrateur central de la mémoire de travail. Dans

- G. Aubin, F. Coyette, P. Pradat-Diehl, & C. Vallat-Azouvi (Eds.), *Neuropsychologie de la mémoire de travail* (pp. 211-240). Solal: Marseille.
- Elvevag, B., Fisher, J. E., & Goldberg, T. E. (2002). Probed recall for serial order deficits in short-term memory in schizophrenic patients. *Schizophr Res*, *59*(2-3), 127-135.
- 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.
- Erlenmeyer-Kimling, L., & Cornblatt, B. (1978). Attentional measures in a study of children at high-risk for schizophrenia. *J Psychiatr Res*, *14*(1-4), 93-98.
- 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. *Neuropsychol Rev*, *15*(2), 73-95.
- Fleming, K., Goldberg, T. E., Binks, S., Randolph, C., Gold, J. M., & Weinberger, D. R. (1997). Visuospatial working memory in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *41*(1), 43-49.
- 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.
- Frith, C. (1992). *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Hillsdale, NJ: Earlbaum
- Fuller, R. L., Luck, S. J., McMahon, R. P., & Gold, J. M. (2005). Working memory consolidation is abnormally slow in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, *114*(2), 279-290.
- 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. *Arch Gen Psychiatry*, *47*(11), 1066-1072.
- Goldberg, T. G. J. (1995). Neurocognitive Functioning in Patients with Schizophrenia. In K. D. e. Bloom FE (Ed.), *In Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress* (pp. 1245-1257). New York: Raven Press.
- Goldman-Rakic, P. S. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behaviour by representational memory (chap.9). In Plum (Ed.), *Handbook of physiology: The nervous system* (pp. 373-417). Bethesda, MD: American Physiological Society.
- Goldman-Rakic, P. S. (1991). Prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: The relevance of working memory. In C. a. J. E. Barrett (Ed.), *Psychopathology and the brain* (pp. pp. 1-23.). New York: Raven Press.
- Goldman-Rakic, P. S. (1994). Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *6*(4), 348-357.
- Goldman-Rakic, P. S., & Selemon, L. D. (1997). Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull*, *23*(3), 437-458.
- Gottesman, II, & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, *160*(4), 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"? *Schizophr Bull*, *26*(1), 119-136.
- Guérard, K., & Tremblay, S. (2008). Revisiting evidence for modularity and functional equivalence across verbal and spatial domains in memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, *34*(3), 556-569.

- Gur, R. E., Calkins, M. E., Gur, R. C., Horan, W. P., Nuechterlein, K. H., Seidman, L. J., et al. (2007). The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bull*, 33(1), 49-68.
- Harvey, P., Winters, K., Weintraub, S., & Neale, J. M. (1981). Distractibility in children vulnerable to psychopathology. *J Abnorm Psychol*, 90(4), 298-304.
- Harvey, P. D., & Pedley, M. (1989). Auditory and visual distractibility in schizophrenia. Clinical and medication status correlations. *Schizophr Res*, 2(3), 295-300.
- Harvey, P. D., Reichenberg, A., & Bowie, C. R. (2006). Cognition and aging in psychopathology: focus on schizophrenia and depression. *Annu Rev Clin Psychol*, 2, 389-409.
- Hitch, G. J. (1975). The role of attention in visual and auditory suffix effects. *Memory and Cognition*, 3(5), 501-505.
- Heinrichs, R. W. (2005). The primacy of cognition in schizophrenia. *Am Psychol*, 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.
- Holthausen, E. A., Wiersma, D., Sitskoorn, M. M., Hijman, R., Dingemans, P. M., Schene, A. H., et al. (2002). Schizophrenic patients without neuropsychological deficits: subgroup, disease severity or cognitive compensation? *Psychiatry Res*, 112(1), 1-11.
- Johnstone, E. C., Crow, T. J., Frith, C. D., Husband, J., & Kreel, L. (1976). Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, 2(7992), 924-926.
- Jones, D., Farrand, P., Stuart, G., & Morris, N. (1995). Functional equivalence of verbal and spatial information in serial short-term memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 21(4), 1008-1018.
- Kendler, K. S., & Diehl, S. R. (1993). The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophr Bull*, 19(2), 261-285.
- Keri, S., & Janka, Z. (2004). Critical evaluation of cognitive dysfunctions as endophenotypes of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 110(2), 83-91.
- Keshavan, M. S., Tandon, R., Boutros, N. N., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res*, 106(2-3), 89-107.
- Knight, R. A., & Silverstein, S. M. (2001). A process-oriented approach for averting confounds resulting from general performance deficiencies in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 110(1), 15-30.
- Kraepelin, E. (1919). *Dementia praecox and paraphrenia*. Edinburgh: Birmingham.
- 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. *Schizophr Bull*, 20(1), 103-119.
- Lashley, K. S. (1951). The problem of serial order in behavior. In L. A. Jeffres (Ed.), *Cerebral Mechanisms in Behavior* (pp. 112-136). New York: Wiley.
- Lawson, J. S., McGhie, A., & Chapman, J. (1967). Distractibility in schizophrenia and organic cerebral disease. *Br J Psychiatry*, 113(498), 527-535.
- Lee, J., & Park, S. (2005). Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol*, 114(4), 599-611.
- Lefèbvre, 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. *Schizophr Res*, 84(1), 170-171.
- Majerus, S. La mémoire à court terme verbale et les interactions avec le langage. Dans G. Aubin, F. Coyette, P. Pradat-Diehl, & C. Vallat-Azouvi (Eds.), *Neuropsychologie de la mémoire de travail* (pp. 55-86). Solal: Marseille.
- 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. *Schizophr Bull*, 26(1), 167-177.
- Maziade, M., Rouleau, N., Gingras, N., Boutin, P., Paradis, M. E., Jomphe, V., et al. (2008). Shared Neurocognitive Dysfunctions in Young Offspring at Extreme Risk for Schizophrenia or Bipolar Disorder in Eastern Quebec Multigenerational Families. *Schizophr Bull*.
- McGurk, S. R., & Meltzer, H. Y. (2000). The role of cognition in vocational functioning in schizophrenia. *Schizophr Res*, 45(3), 175-184.
- McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzer, D. I., McHugo, G. J., & Mueser, K. T. (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 164(12), 1791-1802.
- Miller, G. A. (1956). The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev*, 63(2), 81-97.
- Miyake, A., & Shah, P. (1999). *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control*. New York, NY Cambridge University Press.
- Mohamed, S., Paulsen, J. S., O'Leary, D., Arndt, S., & Andreasen, N. (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry*, 56(8), 749-754.
- Nairne, J. S. (2003). Sensory and working memory. In A. F. Healy & R. W. Proctor (Eds.), *Comprehensive handbook of psychology (vol.4: Experimental Psychology)* (pp. 423-444). New York, NY: Wiley.
- Niemi, L. T., Suvisaari, J. M., Tuulio-Henriksson, A., & Lonnqvist, J. K. (2003). Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res*, 60(2-3), 239-258.
- Ojeda, N., Sanchez, P., Elizagarate, E., Yoller, A. B., Ezcurra, J., Ramirez, I., et al. (2007). Course of cognitive symptoms in schizophrenia: a review of the literature. *Actas Esp Psiquiatr*, 35(4), 263-270.
- Oltmanns, T. F. (1978). Selective attention in schizophrenic and manic psychoses: the effect of distraction on information processing. *J Abnorm Psychol*, 87(2), 212-225.
- Oltmanns, T. F., & Neale, J. M. (1975). Schizophrenic performance when distractors are present: attentional deficit or differential task difficulty? *J Abnorm Psychol*, 84(3), 205-209.
- Palmer, B. W., Heaton, R. K., Paulsen, J. S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M. J., et al. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, 11(3), 437-446.
- Park, S., & Holzman, P. S. (1992). Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry*, 49(12), 975-982.
- Pearce, B. D. (2001). Schizophrenia and viral infection during neurodevelopment: a focus on mechanisms. *Mol Psychiatry*, 6(6), 634-646.
- Roy, M., Roy, M-A, & Grondin, S. (2008). Perturbed consciousness in schizophrenia: an evaluation of C.D. Frith's model. *Encephale*, 34(4), 369-375.
- Rund, B. R. (1989). Distractibility and recall capability in schizophrenics. A 4 year

- longitudinal study of stability in cognitive performance. *Schizophr Res*, 2(3), 265-275.
- Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2000). *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry* (7e édition ed.). Philadelphia.
- Silverstein, S. M., Matteson, S., & Knight, R. A. (1996). Reduced top-down influence in auditory perceptual organization in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 105(4), 663-667.
- Silverstein, S. M., Uhlhaas, P. J., Essex, B., Halpin, S., Schall, U., & Carr, V. (2006). Perceptual organization in first episode schizophrenia and ultra-high-risk states. *Schizophr Res*, 83(1), 41-52.
- Sitskoorn, M. M., Ebisch, S. J., Appels, M., Nuyen, J., & Kahn, R. S. (2004). Memory profiles in parents of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res*, 128(1), 27-37.
- Smith, T. E., Hull, J. W., Goodman, M., Hedayat-Harris, A., Willson, D. F., Israel, L. M., et al. (1999). The relative influences of symptoms, insight, and neurocognition on social adjustment in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Nerv Ment Dis*, 187(2), 102-108.
- Smyth, M. M., & Scholey, K. A. (1996). Serial order in spatial immediate memory. *Q J Exp Psychol A*, 49(1), 159-177.
- Snitz, B. E., Macdonald III, A. W., & Carter, C. S. (2006). Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull*, 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. *Schizophr Res*, 71(2-3), 339-348.
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*, 60(12), 1187-1192.
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "just the Facts": what we know in 2008 part 1: overview. *Schizophr Res*, 100(1-3), 4-19.
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res*, 102(1-3), 1-18.
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*.
- Tek, C., Gold, J., Blaxton, T., Wilk, C., McMahan, R. P., & Buchanan, R. W. (2002). Visual perceptual and working memory impairments in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 59(2), 146-153.
- Torrey, E. F., Miller, J., Rawlings, R., & Yolken, R. H. (1997). Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res*, 28(1), 1-38.
- Townsend, L. A., & Norman, R. M. (2004). Course of cognitive functioning in first episode schizophrenia spectrum disorders. *Expert Rev Neurother*, 4(1), 61-68.
- Tremblay, S., Nicholls, A. P., Parmentier, F. B., & Jones, D. M. (2005). Visual distraction and visuo-spatial memory: a sandwich effect. *Memory*, 13(3-4), 357-363.
- Tsuang, M. T., Stone, W. S., & Faraone, S. V. (2001). Genes, environment and schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*, 40, s18-24.

- Tuulio-Henriksson, A., Arajärvi, R., Partonen, T., Haukka, J., Varilo, T., Schreck, M., et al. (2003). Familial loading associates with impairment in visual span among healthy siblings of schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*, *54*(6), 623-628.
- Uhlhaas, P. J., & Silverstein, S. M. (2005). Perceptual organization in schizophrenia spectrum disorders: empirical research and theoretical implications. *Psychol Bull*, *131*(4), 618-632.
- Van der Linden, M., Meulemans, T., Belleville, S., & Collette, F. (2000). L'évaluation des troubles de la mémoire. In X. Seron & M. Van der Linden (Eds.), *Traité de Neuropsychologie Clinique (Tome 1)* (pp. 115-155). Marseille: Solal
- Vita, A., De Peri, L., Silenzi, C., & Dieci, M. (2006). Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res*, *82*(1), 75-88.
- Ward, G., Avons, S. E., & Melling, L. (2005). Serial position curves in short-term memory: functional equivalence across modalities. *Memory*, *13*(3-4), 308-317.
- Warnick, E. L., & Allen, D. N. (2005). Verbal and spatial working memory differences among individuals with familial and non-familial risk for schizophrenia. *Schizophr Res*, *77*(2-3), 361-362.
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *44*(7), 660-669.
- Weinberger, D. R., Berman, K. F., & Illowsky, B. P. (1988). Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry*, *45*(7), 609-615.
- 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. *Schizophr Res*, *78*(1), 13-26.
- Wilk, C. M., Gold, J. M., McMahon, R. P., Humber, K., Iannone, V. N., & Buchanan, R. W. (2005). No, it is not possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal. *Neuropsychology*, *19*(6), 778-786.
- Woodward, N. D., Purdon, S. E., Meltzer, H. Y., & Zald, D. H. (2005). A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, *8*(3), 457-472.
- Wykes, T., Reeder, C., Landau, S., Everitt, B., Knapp, M., Patel, A., et al. (2007). Cognitive remediation therapy in schizophrenia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, *190*, 421-427.
- Zornberg, G. L., Buka, S. L., & Tsuang, M. T. (2000). Hypoxic-ischemia-related fetal/neonatal complications and risk of schizophrenia and other nonaffective psychoses: a 19-year longitudinal study. *Am J Psychiatry*, *157*(2), 196-202.

Chapitre 2: Un guide pratique afin de mieux comprendre la nature et la mesure des anomalies cognitives chez des personnes atteintes de schizophrénie.

Résumé

L'étude des perturbations cognitives en schizophrénie est toujours en pleine effervescence, mais la nature de l'atteinte cognitive demeure imprécise. L'objectif de cette recension critique des écrits consiste à déterminer l'influence de différents facteurs clés sur la cognition en schizophrénie. Le présent chapitre constitue alors une opérationnalisation de la « chaîne causale dynamique » proposant différentes variables à considérer afin de mieux comprendre la nature de l'atteinte en schizophrénie et différentes mesures utilisées pour l'examiner. Des recommandations méthodologiques et statistiques pour la recherche sont également proposées dans l'optique de faciliter l'élaboration d'un devis de recherche auprès de cette population clinique. Un principe semble émerger: l'importance de la question de recherche. La « chaîne causale dynamique » a servi de guide dans l'élaboration de la stratégie méthodologique de la présente thèse et dans l'interprétation des résultats obtenus.

**Un guide pratique afin de mieux comprendre la nature et la mesure des anomalies
cognitives chez des personnes atteintes de schizophrénie.**

Caroline Cellard^{1,2}, Sébastien Tremblay^{1,2}, & Marc-André Roy^{2,3}

¹ École de psychologie, Université Laval, Québec, PQ, Canada

² Centre de recherche Université Laval Robert Giffard, Québec, PQ, Canada

³ Département de psychiatrie, Faculté de Médecine, Université Laval, Québec, PQ, Canada

Correspondance:

Caroline Cellard

Pavillon Félix-Antoine-Savard

2325 rue des Bibliothèques

Québec (Québec)

Canada

G1V 0A6

Tel. +(418) 656-2131

Fax +(418) 656-3646

Courriel: caroline.cellard@crulrg.ulaval.ca

Un guide pratique afin de mieux comprendre la nature et la mesure des anomalies
cognitives chez des personnes atteintes de schizophrénie.

Problématique

Une recherche effectuée dans la base de données *PubMed* révèle que la publication d'articles évaluant la cognition en schizophrénie suit une pente positive depuis près de deux décennies (voir Figure 1) (voir aussi Strauss & Summerfelt, 2003). Ce constat s'inscrit dans le paradigme scientifique actuel suggérant que la schizophrénie serait considérée en tant que psychopathologie cognitive (voir Danion & Marczewski, 2000).

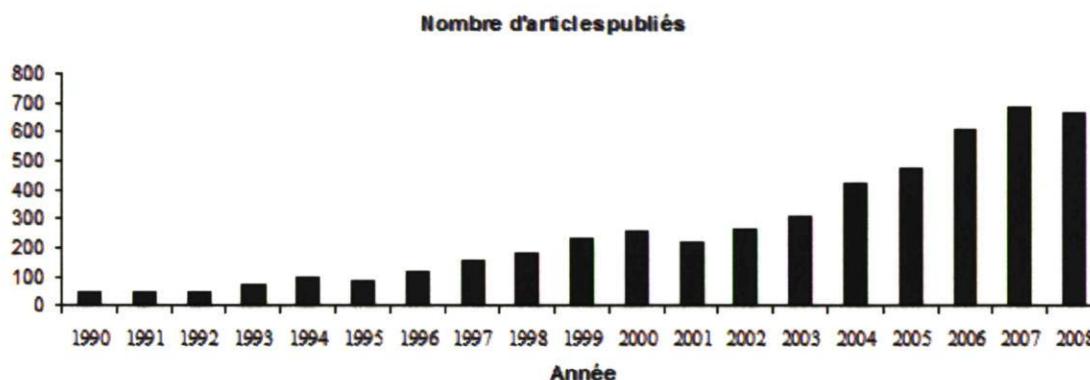


Figure 1: Évolution croissante du nombre d'articles publiés évaluant la cognition en schizophrénie (mots clés utilisés: *schizophrenia* et *cognition* dans la base de données *PubMed*).

Malgré son importance, la nature de l'atteinte cognitive demeure complexe probablement puisque le syndrome clinique qu'est la schizophrénie est hétérogène. Plus généralement, ce syndrome clinique représente-t-il un trouble unitaire reflété par un continuum de sévérité ou alors, un syndrome hétérogène ayant plusieurs sous-types différents (pour une discussion, voir Seaton, Goldstein & Allen, 2001)? Plus spécifiquement, est-ce que les déficits cognitifs sont présents dans certains domaines spécifiques, variant d'un individu à l'autre en fonction de la sévérité, ou chez certains sous-groupes de patients uniquement ayant une évolution particulière (p.ex., Joyce & Roiser, 2007)? Diverses approches empiriques ont été développées dans l'optique de répondre à ces

questions telles que l'analyse de classification en fonction du profil cognitif ou d'un sous-type cognitif (p.ex., haut fonctionnement, atteinte généralisée; voir Joyce & Roiser, 2007) ou des analyses comparatives de différentes classifications cliniques (p.ex., schizophrénie familiale et sporadique, schizophrénie paranoïde et non paranoïde, schizophrénie déficitaire et non déficitaire; voir Kremen, Seidman, Faraone, Toomey & Tsuang, 2004; Roy, Mérette & Maziade, 2001). Malgré plusieurs résultats prometteurs, d'autres études sont nécessaires afin de vérifier d'une part, la reproduction des différents sous-types ou classifications dichotomiques dans des échantillons indépendants et d'autre part, l'évolution de ces différentes classifications dans le cadre d'études longitudinales (voir Joyce & Roiser, 2007). L'hétérogénéité constitue un facteur clé à considérer dans l'optique de mieux comprendre les déficits cognitifs observés en schizophrénie (pour une discussion, voir Tandon, Nasrallah & Keshavan, 2009). Une fine analyse des différents facteurs sous-tendant cette hétérogénéité permettra également d'étudier cette question, en considérant plusieurs dimensions liées à la maladie. En effet, la nature du syndrome clinique - considérée en tant que pathologie expliquée par une interaction gène-environnement - et la mesure de la cognition constituent des éléments essentiels permettant d'aborder la question de l'hétérogénéité afin de mieux comprendre cette psychopathologie cognitive. L'étude des problèmes cognitifs servira de sonde pour mieux comprendre la schizophrénie.

Cet examen sera donc multidimensionnel puisqu'il considère l'interaction complexe entre la cognition et les différents facteurs de vulnérabilité et environnementaux. Cependant, la relation entre les facteurs de risque, la neurobiologie et les troubles cognitifs d'une part, et entre ceux-ci et les symptômes cliniques et les problèmes de fonctionnement social est probablement complexe. L'étude de ces phénomènes nécessite une mesure précise de la performance cognitive. Or, divers facteurs à plusieurs niveaux peuvent l'affecter. L'objectif de cette recension critique des écrits consiste à déterminer l'influence de différents facteurs clés sur la cognition en schizophrénie, en considérant la nature de la pathologie, les différentes influences et sa mesure. La méthode utilisée réfère à une recension critique des écrits scientifiques et ne se veut pas une revue systématique ou une méta-analyse. Le modèle présenté constitue une chaîne dynamique modulée par différents facteurs qui seront expliqués en détail.

Cette chaîne est constituée des facteurs de risque génétiques et environnementaux, menant à des anomalies neurobiologiques et par la suite à des perturbations cognitives et à des symptômes schizophréniques. Cette chaîne est qualifiée de « causale » puisque des facteurs donnés (p.ex., les anomalies génétiques) précèdent temporellement l'apparition de certains facteurs (p.ex., les anomalies cognitives) et de « dynamique » puisque différentes variables (p.ex., les facteurs non spécifiques) peuvent moduler les anomalies cognitives mesurées en termes de magnitude. Cette recension favorise une réflexion sur les aspects conceptuels et méthodologiques à considérer pour une meilleure compréhension des multiples données empiriques disponibles à ce jour et ce, à l'aide d'un guide pratique: la chaîne causale dynamique (voir Figure 2).

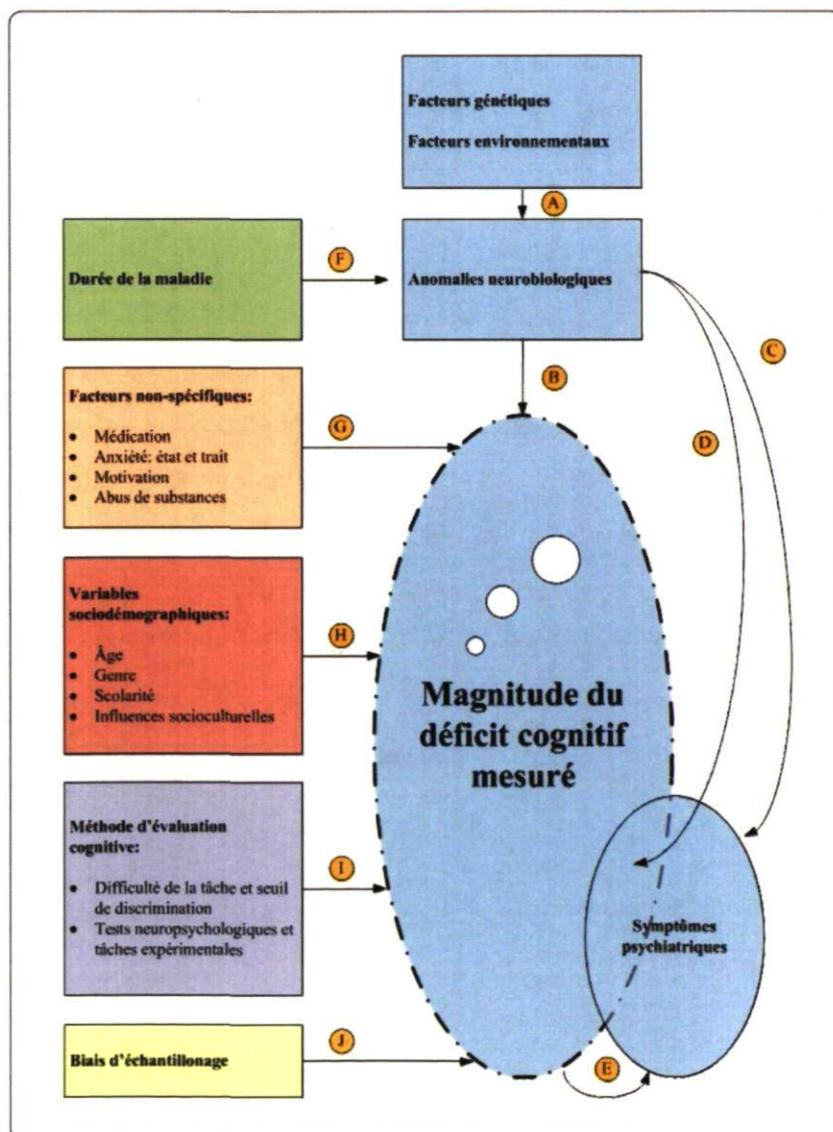


Figure 2. Chaîne causale dynamique: Explication de l'hétérogénéité cognitive en schizophrénie. Cette chaîne causale comprend d'abord une interaction entre les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux (Flèche A) menant ensuite à des anomalies neurobiologiques. Ces anomalies du cerveau peuvent entraîner des perturbations cognitives (Flèche B) et des symptômes psychiatriques (Flèche C) ou les deux (Flèche D). Certains modèles cognitifs suggèrent aussi que les altérations cognitives peuvent entraîner des symptômes schizophréniques (Flèche E). Cette chaîne causale est perturbée par la présence de différents facteurs influençant la performance cognitive des personnes atteintes de schizophrénie. Dans un premier temps, la durée de la maladie peut influencer les anomalies neurobiologiques (Flèche F) et affecte ainsi les perturbations cognitives. Dans un deuxième temps, des facteurs non spécifiques (Flèche G) liés au processus de la maladie peuvent influencer différemment la magnitude du déficit cognitif mesuré. Dans un troisième temps, il est essentiel de vérifier l'influence des différentes variables sociodémographiques (Flèche H) sur le fonctionnement cognitif des personnes spécifiquement atteintes de schizophrénie. Considérant que les facteurs non spécifiques et les variables sociodémographiques peuvent être introduits en covariables ou constituer des variables clés dans le choix de l'appariement, il est impératif de comprendre leur influence respective sur la cognition. Dans un quatrième temps, la méthode d'évaluation cognitive (Flèche I) peut également influencer la magnitude des tailles d'effet mesurées. Dans un cinquième et dernier temps, un biais d'échantillonnage (Flèche J) peut induire des conclusions erronées dans la représentativité des résultats puisque la validité interne de ces échantillons est discutable.

Facteurs de risque, neurobiologie et symptômes psychiatriques

Des facteurs de risque génétiques, telle une histoire familiale positive de schizophrénie (p.ex., Tsuang & Faraone, 1996), et environnementale, telles les complications prénatales et périnatales (voir Seidman et al., 2000), ont été associés au risque ultérieur de développer la schizophrénie (pour une revue exhaustive, voir Tandon, Keshavan & Nasrallah, 2008). Les études familiales permettent de mettre en évidence que la vulnérabilité génétique s'exprime chez les apparentés des personnes atteintes de schizophrénie par des déficits cognitifs, mais sous une forme atténuée. D'une part, ces études suggèrent la présence de déficits cognitifs chez les enfants à haut risque de développer la schizophrénie puisqu'ils ont un apparenté biologique atteint de la maladie dans la famille (p.ex., Niemi, Suvisaari, Tuulio-Henriksson & Lonnqvist, 2003). D'autre part, les parents non atteints de personnes souffrant de schizophrénie présentent des anomalies cognitives montrant ainsi la vulnérabilité génétique à la maladie (voir Sitskoorn et al., 2004; Snitz et al., 2006). L'étude des déficits cognitifs chez les apparentés non atteints constitue un devis expérimental permettant d'avoir accès à la vulnérabilité

génétique sans l'effet perturbateur des symptômes liés à la maladie (p.ex., médication, chronicité). La mise en évidence de déficits cognitifs communs entre les apparentés non atteints et les patients montre la contribution de facteurs génétiques alors que la présence de perturbations cognitives uniquement présentes chez les patients suggère l'intervention de facteurs environnementaux ou de facteurs liés à la maladie.

La chaîne causale est ensuite caractérisée par la présence d'anomalies neurobiologiques évaluée à l'aide des techniques d'imagerie (pour une revue exhaustive, voir Keshavan, Tandon, Boutros & Nasrallah, 2008). Il y a manifestement des anomalies cérébrales structurelles (Wright et al., 2000) et fonctionnelles (Weinberger, Berman & Illowsky, 1988; Sadock & Sadock, 2000) chez les personnes atteintes de schizophrénie. Ces anomalies structurelles changent puisque des études suggèrent la possibilité d'une progression dans le temps (Vita, De Peri, Silenzi & Dieci, 2006). Leur sévérité peut varier selon la population étudiée, soit les premiers épisodes (Vita et al., 2006, pour une méta-analyse) ou les populations chroniques (Wright et al., 2000, pour une méta-analyse). Des données suggèrent que ces anomalies neurobiologiques, en particulier le noyau caudé, peuvent être modulées par la médication antipsychotique (voir Delisi, 2008). Malgré ces résultats, le peu d'études longitudinales permet difficilement de conclure sur cette question.

Si les études en neurobiologie permettent de mieux comprendre la pathologie, l'étude de la relation entre ces anomalies et la cognition à l'aide des techniques d'imagerie fonctionnelle est pertinente, mais à utiliser avec précaution (voir Ruff, 2003 pour une discussion). Par exemple, plusieurs études suggèrent une différence d'activation préfrontale lors d'une tâche évaluant la mémoire de travail entre les personnes souffrant de schizophrénie et la population contrôle. Manoach (2003) permet de réconcilier les différents résultats en suggérant que le point de saturation serait atteint plus rapidement lors d'une tâche de mémoire à court terme chez les personnes atteintes de schizophrénie comparativement à des témoins. De cette manière, les différences observées seraient expliquées par une différence dans la capacité de mémoire plutôt que par les processus impliqués, c'est-à-dire les circuits préfrontaux. Autrement dit, les différences observées seraient davantage expliquées par un déplacement de la courbe normale d'activation par rapport à celle des témoins. Une comparaison adéquate en neuroimagerie consisterait à

comparer les différents groupes à un même niveau de difficulté de la tâche. Par contre, cette stratégie est fort complexe (voir section intitulée Difficulté de la tâche et seuil de discrimination).

L'intérêt d'une chaîne causale liant les facteurs de risque génétiques et environnementaux à la neurobiologie menant à des altérations cognitives est illustré dans l'exemple suivant. Un lien a été trouvé entre le gène responsable de la synthèse de la Catecho-O-Methyl-Transférase (COMT), les erreurs persévératives au WCST et une activation en préfrontal (Egan et al., 2001). Un allèle du gène de COMT, associé à une diminution de l'activité dopaminergique dans le cortex préfrontal, a été lié à une faible performance au test du WCST, qui a été associée à une activation préfrontale. Il est souhaitable d'utiliser des tâches cognitives en tant que sonde pour mettre en lumière des problèmes en imagerie fonctionnelle. Dans l'optique de mieux comprendre la schizophrénie, plusieurs tentatives ont été entreprises afin d'évaluer la relation entre les anomalies neurobiologiques et d'une part, les déficits cognitifs et d'autre part, les symptômes schizophréniques (p.ex., Andreasen, Paradiso & O'Leary, 1998; Frith, 1992). Ces études sont pertinentes afin de modéliser la schizophrénie en tant que psychopathologie cognitive.

Ainsi, la chaîne causale est également qualifiée par la présence de symptômes psychiatriques. D'abord, la direction de causalité entre les manifestations symptomatiques, la neurobiologie et la cognition demeure incertaine puisque la nature corrélacionnelle de ces devis permet de mettre en évidence des associations. En général, les études suggèrent néanmoins que les déficits cognitifs (p.ex., attention soutenue, mémoire à long terme verbale et mémoire à court terme) sont présents autant pendant les phases de rémission relative de la psychose que lors des rechutes (voir dans Gur et al., 2007). D'un autre côté, des chercheurs rapportent qu'une amélioration de la symptomatologie clinique entraîne une amélioration au plan neuropsychologique (la motricité) (Hughes et al., 2002). Plusieurs études suggèrent la présence d'une relation entre les symptômes négatifs et les déficits cognitifs (p.ex., Aleman, Hijman, de Haan, & Kahn, 1999). Il est suggéré que la nature du déficit cognitif puisse aussi influencer la nature de la relation avec la symptomatologie où les erreurs produites seraient davantage associées à la symptomatologie positive alors que

les index neuropsychologiques seraient surtout associés aux symptômes négatifs (p.ex., Brébion, Gorman, Malaspina, & Amador, 2005). Plusieurs méta-analyses effectuées au plan cognitif chez les personnes souffrant de schizophrénie en comparaison à des témoins suggèrent de spécifier le statut du patient, en l'occurrence le statut interne (plus symptomatique) et externe (plus stable), afin de diminuer la variabilité dans les résultats (p.ex., Aleman et al., 1999; Fioravanti et al., 2005).

Il s'avère alors primordial de caractériser l'échantillon étudié, notamment la sévérité des symptômes, le type de déficits cognitifs évalué, mais aussi le fonctionnement social de la population étudiée. Somme toute, les facteurs de risque génétiques et environnementaux, les anomalies neurobiologiques et les symptômes psychiatriques des personnes atteintes de schizophrénie doivent être considérés afin de mieux comprendre les déficits cognitifs observés chez cette population. À ce stade, l'examen des différentes influences sur la cognition est toujours incomplet puisque d'autres facteurs dynamiques interviennent dans cette chaîne causale.

Facteurs externes pouvant influencer la cognition en schizophrénie

Différentes variables peuvent moduler le fonctionnement neuropsychologique dans la population générale, comme l'âge et la scolarité (Strauss, Sherman & Spreen, 2006). La compréhension du fonctionnement dit normal permet de faire des inférences sur le fonctionnement pathologique (Danion & Marczewski, 2000; Barch, 2006). Cette généralisation des résultats n'est pas absolue surtout considérant l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie (voir Danion & Marczewski, 2000). Autrement dit, les diverses anomalies neurobiologiques rapportées chez cette population peuvent modifier l'influence de variables clés sur la cognition. Il s'avère essentiel de recenser les variables influençant le fonctionnement cognitif dans la population d'intérêt, et de prendre en considération les résultats obtenus auprès d'individus n'en souffrant pas.

Ainsi, la chaîne causale est perturbée par la présence de différents facteurs influençant la performance cognitive des personnes atteintes de schizophrénie. Spécifiquement, la durée de la maladie, les facteurs non spécifiques, les variables sociodémographiques et l'échantillonnage doivent être analysés. Ces classes de facteurs ne

sont pas indépendantes ou entièrement distinctes puisqu'elles peuvent être en interaction. Par exemple, les symptômes psychotiques et l'échantillonnage sont en interaction complexe dans le contexte suivant: les études effectuées auprès d'un échantillon de patients en phase aiguë sont susceptibles de présenter un biais d'échantillonnage puisque les patients inclus sont très symptomatiques alors qu'il est probable d'avoir un échantillon plus représentatif en phase de stabilité. D'autres hypothèses doivent également être émises telles que la contribution différentielle des facteurs de confusion. Voilà un exemple illustrant la conséquence d'une ignorance des facteurs de confusion. Il existe une forte relation entre le nombre d'églises et le taux de criminalité. Cependant, une troisième variable de confusion explique en grande partie cette relation, soit la densité de la population. La considération de cette troisième variable est essentielle afin de mieux comprendre le phénomène d'intérêt en évitant les conclusions erronées (voir Bouchard & Cyr, 1998). Il s'avère essentiel de comprendre les variables influençant la compréhension de ce phénomène afin d'effectuer des choix méthodologiques justifiés (p.ex., appariement des participants).

Durée de la maladie

Plusieurs chercheurs s'intéressent à la modulation dans le temps de l'expression de la vulnérabilité à la schizophrénie. Pour ce faire, des études ont été effectuées auprès de populations n'ayant pas développé de psychose, c'est-à-dire chez les enfants à risque ou les individus en prodrome. Des changements dans la matière grise et blanche se produisent avant l'apparition des symptômes et donc avant l'introduction de la médication (pour une revue, voir DeLisi, 2008). Des études s'intéressant au suivi longitudinal des individus malades évaluent la possibilité que les manifestations liées à la maladie évoluent avec le temps tout en considérant que ces remaniements puissent être influencés par l'action des antipsychotiques. L'étude de l'impact de la durée de la maladie est complexe à vérifier empiriquement. Aborder les comparaisons de groupes à divers stades d'évolution ne correspond pas à l'évaluation de la durée de la maladie car une telle stratégie est susceptible aux biais d'échantillonnage. Des études longitudinales prospectives permettent de répondre à cette question. L'analyse de la durée du suivi est limitée par les effets de pratique explicables par l'administration répétée de tests neuropsychologiques. Néanmoins, une récente revue des écrits (Ojeda et al., 2007) suggère que les déficits cognitifs montrent une

certaine stabilité chez les patients présentant un premier épisode psychotique et chez des patients chroniques. Il y a donc peu d'évidences d'une détérioration progressive de la cognition chez les personnes souffrant de schizophrénie (voir Bowie & Harvey, 2005) sauf chez un sous-groupe de patients âgés de plus de 65 ans ayant une mauvaise évolution (pour une synthèse, voir Harvey, Reichenberg & Bowie, 2006). Les résultats de cette revue doivent être interprétés en considérant la grande variabilité au plan méthodologique. En effet, la durée du suivi longitudinal varie entre 1 an et 16.6 années et la plupart des études n'incluent pas de groupe témoin. L'absence d'un groupe témoin permet difficilement d'exclure la possibilité que la stabilité observée soit expliquée par un effet de pratique liée à la passation répétée des tests neuropsychologiques.

Les écrits scientifiques évaluant la relation entre la durée de la psychose non traitée et l'évolution s'inscrivent dans l'intérêt militant ainsi pour l'intervention précoce (voir Marshall et al., 2005). Les modèles théoriques rapportent l'hypothèse de l'émondage synaptique ou d'une toxicité liée à la psychose non traitée ont évalué la relation entre la durée de la psychose non traitée, neuf domaines cognitifs et différentes mesures neurobiologiques (p.ex., mesures du volume total du cerveau, matière grise et blanche) dans un échantillon de patients présentant un premier épisode psychotique. L'absence d'une relation entre les domaines cognitifs évalués et la morphologie du cerveau va à l'encontre de l'hypothèse de la toxicité de la psychose (voir aussi, Hoff et al., 2005), malgré une puissance statistique satisfaisante. Somme toute, les données actuelles suggèrent l'absence d'une relation entre la durée de la maladie et la cognition et la présence d'une stabilité de la cognition dans le temps. Toutefois, les résultats divergents rapportés dans les écrits scientifiques justifient l'élaboration d'études supplémentaires afin de mieux comprendre ces relations complexes.

Facteurs non spécifiques

Médication. La méta-analyse de Woodward, Purdon, Meltzer et Zald (2005) compare les effets liés aux antipsychotiques de première et de seconde génération sur la cognition et suggère une supériorité des antipsychotiques de seconde génération sur ceux de première génération, mais de faible taille ($d = .24$). En général, les études évaluant l'effet des antipsychotiques sur la cognition sont caractérisées par l'absence d'un groupe témoin.

Cet aspect méthodologique ne permet pas d'exclure les effets de pratique associés aux tests neuropsychologiques (Goldberg et al., 2007, mais voir Woodward et al., 2005 pour une discussion). L'étude de Goldberg et al. (2007) suggère que l'amélioration observée chez les témoins ($d= 0.33$), ne prenant aucune médication, et les patients présentant un premier épisode psychotique ($d= 0.36$), prenant olanzapine ou risperidone, serait expliquée par un effet de pratique associé à la passation répétée de tests neuropsychologiques. Cette amélioration de la cognition, qui doit toutefois être interprétée avec prudence, n'est pas homogène puisque les effets des antipsychotiques sont complexes et les modes d'action sont différents à l'intérieur des antipsychotiques. Il est possible que certains effets positifs soient en partie contrecarrés par un effet nocif variant en fonction de l'antipsychotique et de la fonction cognitive évaluée. En effet, la méta-analyse rapporte un effet différentiel à l'intérieur même d'une classe d'antipsychotique (voir Woodward et al., 2005). Les résultats disponibles dans les écrits doivent être qualifiés à la lumière du dosage associé à l'antipsychotique donné. Woodward, Purdon, Meltzer & Zald, (2007). L'analyse des variables modératrice suggère que l'effet du dosage ne semble pas influencer la performance (voir aussi Szoke et al., 2008) sauf pour Halopéridol (tendance dans les résultats). Selon ces chercheurs, ce résultat est plutôt lié à la sévérité clinique puisque le dosage est plus élevé pour les patients étant plus symptomatiques (voir Woodward et al., 2005).

Par contre, les antipsychotiques de première génération ont entraîné plusieurs effets indésirables (p.ex., les symptômes extrapyramidaux) pour lesquels la médication adjugante anticholinergique a été prescrite dans l'optique de diminuer ces effets (Woodward et al., 2005), qui elle, est reconnue pour affecter la mémoire (Spohn & Strauss, 1989; voir aussi pour une discussion Woodward et al., 2005). Les effets bénéfiques observés avec les atypiques pourraient être expliqués par l'évitement des effets négatifs liés aux typiques ou à des effets de pratique (Goldberg et al., 2007) liés à la passation des tests neuropsychologiques (mais voir Woodward et al., 2007; Szoke et al., 2008).

Pour diminuer la variabilité inhérente à la prise de médication, il serait préférable de constituer des groupes de patients prenant la même catégorie d'antipsychotiques où le dosage a été optimisé et d'exclure les patients prenant des anticholinergiques. Une autre solution consiste à insérer la médication en covariable dans les analyses statistiques en

considérant le type d'antipsychotique ou les équivalents chlorpromazines, mais cette possibilité est complexe lorsque les patients prennent des antipsychotiques de seconde génération. De plus, il s'avère pertinent d'utiliser l'Échelle d'évaluation des symptômes extrapyramidaux (Chouinard & Ross-Chouinard, 1979) afin d'exclure objectivement les patients présentant ces symptômes.

Anxiété: état et trait. Parmi les facteurs de risque liés à la schizophrénie, le stress prolongé ou l'accumulation de tracas quotidiens (p.ex., Malla, Cortese, Shaw & Ginsberg, 1990) constituent des facteurs bien connus de rechute. Le niveau de cortisol dans le sang est corrélé à l'ampleur des déficits cognitifs chez cette population clinique (Halari et al., 2004 cité dans Heinrichs, 2005). De même, dans la population générale, le système de corticostéroïde est connu pour moduler l'effet du stress sur la performance enregistrée en mémoire (voir Maheu, Jooper & Lupien, 2005). Il est alors possible d'inférer que la magnitude de la différence observée au plan cognitif puisse être influencée par l'anxiété vécue, autant chez les patients souffrant de schizophrénie que dans la population générale. L'utilisation de mesures d'anxiété pourrait s'avérer une option intéressante afin de mieux comprendre cette influence sur la cognition des personnes atteintes de schizophrénie. Deux types d'anxiété peuvent être mesurés. D'une part, l'anxiété-trait, probablement liée à une suractivation prolongée de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien pouvant causer des dommages aux hippocampes donc aux circuits de la mémoire. D'autre part, une mesure de l'anxiété-état capterait, en plus de l'anxiété-trait décrite ci-dessus, l'anxiété situationnelle, qui elle exerce probablement un autre type de perturbation, en affectant l'attention. Une mesure telle que le State Trait Anxiety Inventory (Spielberger, 1977) montre des qualités psychométriques intéressantes (voir Ritsner et al., 2005) pour la population souffrant de schizophrénie.

Motivation. Le manque de motivation chez les personnes atteintes de schizophrénie constitue une variable potentielle pouvant altérer le fonctionnement cognitif (p.ex., Schmand et al., 1994; voir aussi Carter, 2005). Certains chercheurs postulent que la motivation pourrait expliquer la relation entre les déficits cognitifs et les symptômes négatifs de la maladie (voir Schmand et al., 1994). Des études ont été menées afin de mesurer l'effet des récompenses monétaires sur la cognition. Ces études évaluent

principalement les fonctions exécutives à l'aide du Tri de cartes du Wisconsin (WCST) et les résultats sont plutôt inconstants (pour une revue, voir Kurtz, Moberg, Gur & Gur, 2001). Une étude récente (Thornton et al., 2007) a vérifié l'effet des contingences monétaires sur le fonctionnement de la mémoire à court terme verbale et de la mémoire à long terme verbale en comparant la performance des personnes atteintes de schizophrénie à des témoins. Les résultats suggèrent une faible influence des récompenses chez les témoins dans les deux domaines cognitifs, et cette amélioration est encore plus faible chez les patients. Ces résultats corroborent les quelques études disponibles dans les écrits observant une faible malléabilité de la cognition. Néanmoins, puisqu'il est difficile d'écarter méthodologiquement le manque de motivation en tant que variable affectant la performance cognitive, il est nécessaire que l'expérimentateur averti fasse preuve de jugement clinique en arrêtant l'évaluation cognitive afin d'éviter la présence de faux positifs.

Abus de substances. L'état des connaissances concernant la relation entre l'abus de substances et son incidence sur la cognition est limité par un problème circulaire: les études évaluant le lien entre la cognition et les substances psychoactives (p.ex., le cannabis) excluent les personnes souffrant d'un trouble psychiatrique et, à l'inverse, les études effectuées auprès des personnes atteintes de schizophrénie excluent les patients consommant de telles substances (Coulston, Perdices & Tennant, 2007). Une récente méta-analyse (Potvin, Joyal, Pelletier & Stip, 2008) compare la performance cognitive des patients souffrant de schizophrénie sans abus de substances à celle d'un groupe de patients atteints de schizophrénie ayant un trouble d'abus de substances. Les résultats suggèrent l'absence d'une différence entre les groupes. Les résultats étant noyés par un effet de moyenne considérant la diversité des résultats obtenus sur ce continuum expliquant ainsi l'absence d'une différence entre les groupes (voir Potvin et al., 2008). Les patients consommant diverses substances illicites représenteraient un sous-groupe plus préservé ayant de meilleures capacités cognitives et sociales pour se procurer de telles substances, ce résultat étant particulièrement contre-intuitif (voir Potvin et al., 2008 pour une discussion). On pourrait conclure de façon erronée à l'absence d'un effet du cannabis.

Dans la population générale, les études évaluant l'effet du cannabis suggèrent que les consommateurs cessant de fumer voient leur performance cognitive s'améliorer durant

la période d'abstinence suggérant ainsi que les déficits associés au cannabis sont réversibles (Lundqvist, 2005, pour une revue). Par contre, il faut considérer l'effet de pratique associée à la passation répétée des tests neuropsychologiques, menant à une amélioration de la performance cognitive, en tant qu'hypothèse alternative. L'importance d'un groupe témoin dans le cadre de ces études est essentielle.

La question de l'inclusion ou non des personnes présentant un abus de substances dans les études sur la cognition dans la schizophrénie est complexe. D'une part, la plupart des études excluent les patients présentant un tel abus (Bowie & Harvey, 2005), amenant un problème lié à représentativité de ces échantillons (taux de prévalence). D'autre part, si les patients consommant le cannabis sont inclus dans les études, cela pourrait diminuer la validité interne du construit mesuré dans la mesure où ils sont intoxiqués lors de l'évaluation. Dans ce contexte, il est peut-être souhaitable d'inclure les patients présentant un abus de substance n'étant pas intoxiqués lors de l'évaluation.

Variables sociodémographiques

Âge. L'âge est une caractéristique connue pour influencer la performance cognitive dans la population générale: la courbe de développement d'un processus cognitif diffère en fonction du processus mesuré et certains domaines cognitifs sont plus affectés par l'avancement en âge (Strauss, Sherman & Spreen, 2006). Il s'avère particulièrement important de considérer les fenêtres temporelles associées à la maturation des processus cognitifs. Ici, l'âge réfère à une caractéristique sociodémographique.

Par ailleurs, une récente étude a comparé trois groupes de patients souffrant de schizophrénie débutant à différents âges: i) début précoce (avant l'âge de 14 ans); ii) début lors de l'adolescence (plus de 14 et moins de 18 ans); iii) début adulte (plus de 18 ans) (Biswas, Malhotra, Malhotra & Gupta, 2006). La durée de la maladie fut constante dans les trois groupes (moins de 10 ans). Les résultats suggèrent un continuum de sévérité où la schizophrénie débutante à l'enfance serait associée à des déficits cognitifs plus importants, celle débutant à l'adolescence se situant à un niveau intermédiaire et celle débutant à l'âge adulte serait caractérisée par des déficits moins importants. Les différences entre les groupes demeurent significatives après avoir vérifié l'effet de l'âge, suggérant ainsi un

processus atteignant le cerveau avant même le début de la maladie. Dans ce contexte, l'âge de début constitue une caractéristique de la maladie menant à une évolution différente. Succinctement, la variable sociodémographique âge est importante dans le cadre d'une étude comparative (p.ex., avec un groupe témoin) pour comparer les groupes dans une même fenêtre temporelle alors que la variable âge en tant que caractéristique de la maladie devient pertinente lorsque les groupes de personnes atteintes de schizophrénie sont comparés entre eux en terme d'évolution.

Genre. Il existe des différences liées au genre dans la performance cognitive évaluée dans la population dite normale. Typiquement, les femmes rapportent une performance plus élevée dans les tâches verbales alors que les hommes montrent un avantage dans les tâches spatiales (p.ex., Kimura, 2002). Leung & Chue (2000) rapportent dans une revue des écrits portant sur les différences liées au genre en schizophrénie que les hommes présentent un début de la maladie plus précoce, un pauvre fonctionnement prémorbide, davantage de symptômes négatifs et de déficits cognitifs (voir aussi Lewine, 2004; Goldstein & Lewine, 2000). Les femmes montrent quant à elle une symptomatologie caractérisée par des symptômes affectifs, des hallucinations auditives et des délires de persécution au premier plan. En général, on rapporte que les femmes ont un profil de sévérité moindre, ce qui pourrait suggérer des atteintes cognitives moins sévères. Les résultats de cette revue montrent des données contradictoires probablement explicables par des variations méthodologiques, suggérant tout de même une atteinte marginale de la cognition chez les hommes, principalement dans les tâches sollicitant le traitement de l'information verbale, mais cette atteinte pourrait refléter une augmentation de l'écart déjà présent entre les hommes et les femmes (Leung & Chue). Ces résultats doivent être interprétés avec précaution puisque cette revue rapportait plusieurs observations contradictoires. Néanmoins, considérant les différences connues en schizophrénie liées au genre, les échantillons principalement formés d'hommes devraient être caractérisés par des déficits plus sévères (pour une discussion, Heinrichs, 2005). Il devient alors pertinent de considérer la proportion des sexes et la composition de l'échantillon dans l'interprétation des tailles d'effet obtenues. Concrètement, le chercheur peut vérifier l'influence de cette variable au plan statistique (covariable), au plan méthodologique (appariement) ou par la restriction au genre masculin uniquement.

Scolarité. La relation entre la scolarité et la cognition est connue dans les écrits scientifiques issus de la population générale. Par exemple, il existe une relation positive entre le quotient intellectuel et le niveau de scolarité, c'est-à-dire que plus une personne a un niveau de scolarité élevé, plus son quotient intellectuel devrait être élevé (voir Strauss, Sherman & Spreen, 2006). La question clé ici consiste à savoir dans quelle mesure la performance au test évaluant le quotient intellectuel peut être affectée par une scolarisation plus courte. La question de la relation entre la scolarité et la cognition chez les personnes souffrant de schizophrénie est toutefois complexe. En effet, le niveau de scolarité dans cette population clinique est affecté puisque la maladie touche plusieurs facettes de la vie de la personne (voir Heinrichs, 2005). Par conséquent, l'appariement pour la scolarité est questionné particulièrement pour un échantillon composé de jeunes en début d'évolution d'une psychose puisqu'il est possible que l'apparition des symptômes psychotiques, les hospitalisations et l'adaptation à la maladie entraînent un arrêt, temporaire ou permanent, de la scolarité. Un élément essentiel consiste à distinguer ce qui réfère à une conséquence de la maladie par rapport à une caractéristique pré-morbide (voir Goldstein, Seidman & Tsuang, 1999 pour une discussion). Apparier les participants souffrant de schizophrénie à des témoins en fonction de la scolarité résulterait en *l'overcontrolling* puisque le faible niveau de scolarité est une conséquence de la maladie. Suivant ce justificatif, l'appariement pour le quotient intellectuel ou la scolarité n'est pas justifié (mais voir Albus et al., 1997).

De plus, l'appariement en fonction de la scolarité et même du quotient intellectuel, connu pour partager une partie de la variance avec les tests neuropsychologiques, aura pour conséquence de diminuer la variance associée à la variable d'intérêt (Goldstein, Seidman & Tsuang, 1999). L'appariement en fonction de la scolarité formera des groupes peu représentatifs où les patients seront très scolarisés ou alors, le groupe témoin sera peu scolarisé (voir Resnick, 1992) et probablement caractérisé par une histoire de troubles d'apprentissage. Il serait davantage approprié dans ce cas d'apparier les groupes en considérant le niveau socio-économique des parents des patients souffrant de schizophrénie (pour une discussion, Resnick, 1992; Goldberg, Torrey & Weinberger, 1992; Heinrichs, 2005). Évidemment, le choix d'apparier ou non en fonction de la scolarité dépendra de la question de recherche où, dans certains contextes, l'appariement sera nécessaire.

Influences socioculturelles. Une histoire personnelle ou familiale de migration est associée au risque ultérieur de développer la schizophrénie (voir Cantor-Graae & Selten, 2005, pour une méta-analyse). Les immigrants souffrant de schizophrénie seraient plus touchés au plan cognitif que les citoyens d'origine (voir Heinrichs, 2005 pour une discussion). Différentes hypothèses ont été émises afin d'expliquer cette association sollicitant un intérêt grandissant en épidémiologie. Parmi celles-ci, le statut socio-économique pourrait expliquer ces différences observées (pour une revue, voir Selten, Cantor-Graae & Kahn, 2007). Ces informations relativement aux origines ethniques devraient être rapportées dans la section méthode des articles scientifiques et les interprétations devraient, si nécessaire, être nuancées en discussion. L'appariement en fonction des origines ethniques serait indiqué, mais d'autres recherches sont nécessaires afin de mieux comprendre cette relation (Selten, Cantor-Graae & Kahn, 2007).

Méthode d'évaluation cognitive

Différents facteurs non spécifiques et variables sociodémographiques interviennent donc dans la chaîne causale liée à la schizophrénie et peuvent alors moduler la nature des anomalies cognitives observées chez cette population clinique. Au-delà de ces différentes variables, un examen de la méthode d'évaluation cognitive est également proposé, soit la mesure de la cognition. Cette analyse est nécessaire puisque la nature même de l'atteinte cognitive est incertaine en schizophrénie. Deux conceptions principales s'opposent: une atteinte généralisée ou une atteinte spécifique. Les déficits répertoriés à toutes les fonctions cognitives (Heinrichs & Zakzanis, 1998), bien qu'à divers degrés, s'inscrivent dans le cadre d'un affaïssement généralisé (p.ex., Blanchard & Neale, 1994) alors qu'une atteinte différentielle ou spécifique (p.ex., Saykin et al., 1991) serait associée à la perturbation d'une fonction principale. Une récente étude menée par Dickinson et al. (2004) évalue statistiquement cette question de l'atteinte généralisée ou spécifique à l'aide d'une analyse factorielle confirmatoire. L'analyse est effectuée en considérant les échelles d'intelligence de Wechsler (WAIS-III et WMS-III). Les auteurs concluent à la présence d'un facteur commun explicatif de la performance délétère chez les individus atteints de schizophrénie. D'autres études sont nécessaires afin de reproduire ces résultats dans un échantillon moins chroniques et en évaluant la cognition autrement que par le biais d'échelles d'intelligence

(WAIS-III et WMS-III), connues pour être associées à un facteur de variance commune, tel que le facteur g.

De toute évidence, la méthode d'évaluation cognitive en schizophrénie est importante puisque le chercheur doit entre autres exclure la présence d'une atteinte généralisée. Il devient pertinent d'une part de vérifier la difficulté de la tâche ou le seuil de discrimination de celle-ci et d'autre part, de mettre en évidence des processus préservés et déficitaires motivant ainsi le choix de l'outil d'évaluation (en l'occurrence, les tests neuropsychologiques ou les tâches expérimentales).

Difficulté de la tâche et seuil de discrimination. L'interaction entre les processus déficitaires et préservés d'une part, et la difficulté de la tâche cognitive d'autre part, peut expliquer les variations observées en termes de magnitude des déficits répertoriés dans les écrits (voir Heinrichs, 2005). Ce constat est illustré lorsque la performance des apparentés de personnes atteintes de schizophrénie est comparée à celle d'un groupe témoin dans le cadre d'une épreuve d'attention soutenue, tel le Continuous Performance Test-II (CPT). En effet, seul le CPT dégradé nécessitant une plus grande charge au plan cognitif distingue les groupes alors que la version traditionnelle ne décèle pas de telles différences. L'évaluation de la charge cognitive en interaction avec l'augmentation de la difficulté de la tâche a permis de déceler une différence intergroupe.

Le seuil de discrimination, c'est-à-dire la capacité à détecter une différence intergroupe, a été amené en tant qu'hypothèse alternative à la présence d'un déficit généralisé. La comparaison de deux groupes sur des tâches cognitives n'ayant pas le même seuil de discrimination peut induire des conclusions erronées quant à la nature de l'atteinte cognitive en schizophrénie (Chapman & Chapman, 1978). À titre d'exemple, si la performance des patients est comparée à celle des témoins sur deux mesures cognitives (tâches A et B) et qu'une seule des deux mesures (tâche A) est significativement plus faible chez les patients, le chercheur pourra conclure à une atteinte différentielle chez les patients *seulement* si les mesures (tâches A et B) ont le même seuil de discrimination (voir MacDonald III & Carter, 2002). Autrement dit, les patients peuvent montrer des déficits à une tâche (tâche A) permettant davantage de discriminer les groupes alors qu'une tâche

ayant un faible seuil de discrimination (Tâche B) ne pourra pas déceler la présence d'une différence significative entre les deux groupes.

Différentes procédures ont été proposées dans les écrits afin de diminuer la possibilité d'un artefact psychométrique explicatif des différences observées (voir Chapman & Chapman, 1973; Chapman & Chapman, 1989). Globalement, ces procédures reposent en grande partie sur l'évaluation de plusieurs mesures de la variable d'intérêt effectuée dans un large échantillon de participants dans l'optique d'obtenir des mesures ayant un seuil de difficulté semblable (pour un résumé des méthodes, voir MacDonald III & Carter, 2002). Ces techniques sont difficiles à utiliser et l'avantage psychométrique évoqué est discutable (voir Knight & Silverstein, 2001). En terminant, il est à propos de mentionner que le problème de discrimination différentielle n'est pas résolu en utilisant la « stratégie de soustraction » (en anglais, *subtractive strategy*). Le justificatif sous-jacent à cette stratégie est le suivant: si deux groupes sont appariés en fonction de la performance obtenue à une condition contrôle, alors les différences subséquentes observées aux conditions expérimentales d'intérêt résulteront des demandes additionnelles mesurées (MacDonald III & Carter, 2002). Or, les demandes supplémentaires changent le seuil de discrimination de la condition d'intérêt (voir MacDonald III & Carter, 2002).

Compte tenu que la présence ou l'absence d'une différence significative entre les groupes expérimentaux et cliniques dépende du seuil de discrimination de la tâche et que la méthode d'appariement sur la difficulté de la tâche (voir Chapman & Chapman, 1973; Chapman & Chapman, 1989) est complexe, une autre méthode d'investigation est alors proposée (voir MacDonald III & Carter, 2002). L'approche orientée sur les processus (en anglais, *Process-oriented approach*) (Knight & Silverstein, 2001) suggère, entre autres, une interprétation des résultats fondée sur le patron cognitif prédit à l'aide d'hypothèses spécifiques (effets intragroupe), et non sur les différences entre les groupes uniquement (effet intergroupe). Cette approche orientée sur les processus, compatible avec la psychologie cognitive expérimentale (Knight & Silverstein, 2001), ainsi que la méthode d'évaluation classique en neuropsychologie seront discutées dans la prochaine section.

Tests neuropsychologiques et tâches expérimentales. Plusieurs études réalisées dans le domaine de la cognition chez les personnes souffrant de schizophrénie ont été menées en

utilisant des tests neuropsychologiques classiques comme le Tri de cartes du Wisconsin (en anglais, Wisconsin Card Sorting Test) ou les tests évaluant l'intelligence. L'utilisation de ces épreuves a certes permis de dresser le portrait cognitif des personnes atteintes de schizophrénie (p.ex., Heinrichs & Zakzanis, 1998 pour une méta-analyse). Les tests neuropsychologiques, issus du courant de la neuropsychologie classique, ont été conçus dans perspective « localisationniste » visant davantage à mettre en évidence une performance déficitaire (p.ex., la sensibilité du WCST à une lésion neurologique) plutôt que de préciser les processus cognitifs sollicités (voir Ruff, 2003). La standardisation des épreuves et les normes disponibles constituent un avantage certain (MacDonald III & Carter, 2002) en clinique et l'utilisation des tests neuropsychologiques en recherche permet une quantification du déficit cognitif par le biais de méta-analyses facilitant ainsi la comparaison entre les études disponibles dans les écrits (p.ex., Heinrichs & Zakzanis, 1998; Fioravanti et al., 2005).

En contrepartie, la psychologie cognitive expérimentale est un champ de recherche ayant comme visée première l'acquisition de connaissances et l'élaboration de théories sur le fonctionnement cognitif par l'utilisation de la méthode expérimentale chez des individus sains. La neuropsychologie cognitive s'inscrit dans ce domaine de recherche axé sur la compréhension des processus cognitifs. À cette fin, le chercheur construit une tâche expérimentale sur mesure en s'inspirant de paradigmes bien établis, ce qui lui permet de tester adéquatement des hypothèses de recherche concernant le fonctionnement des processus cognitifs. Puisque les tâches expérimentales ne possèdent pas de données normatives, le chercheur compare alors la performance des patients à celle d'un groupe témoin ou à l'aide de comparaisons à mesures répétées. Le chercheur peut également inclure une condition contrôle dans la construction de sa tâche expérimentale afin de raffiner la compréhension de la performance enregistrée (MacDonald III & Carter, 2002).

Il serait faux de conclure que la psychologie cognitive offre des tâches moins « multidéterminées »⁵ que les tests neuropsychologiques. La différence entre l'utilisation d'une tâche expérimentale et d'un test neuropsychologique réside plutôt dans: i) l'inclusion d'une condition contrôle afin de pouvoir départager l'influence des différentes variables

⁵ Qui mesure plusieurs processus cognitifs.

cognitives; ii) la construction d'une tâche sur mesure pour éliminer les hypothèses rivales et pour décortiquer les processus à étudier à partir des modèles théoriques. Certains tests neuropsychologiques dont la batterie Delis Kaplan Executive Function System (p.ex., sous-test Trail Making) ont été conçus suivant cette logique. L'utilisation de tests neuropsychologiques ou de tâches expérimentales peut donc s'avérer intéressante. Le point central serait alors d'éviter, dans les deux cas, la création d'indices globaux de performance (voir Lefèbvre, Cellard, Tremblay & Roy, 2006) et donc, de s'intéresser à l'interaction entre les différents processus cognitifs évalués tel que préconisé dans l'approche orientée sur les processus (p.ex., Knight & Silverstein, 2001). Il sera probablement avantageux de privilégier les mesures spécifiques afin de départager la contribution relative des différents processus cognitifs évalués — processus atteints et processus préservés.

Biais d'échantillonnage

Les études menées auprès des populations dites chroniques sont susceptibles d'être affectées par un biais de chronicité ou de prévalence (Sackett, 1979) puisque les individus participant aux études cliniques représentent les cas les plus sévères de la maladie puisqu'ils sont encore dans le système de santé et ce, malgré plusieurs années de traitement (Lehoux et al., 2003; Roy et al., 2003). Pour contrôler ce biais et les influences liées à la chronicité, il devient pertinent d'inclure les personnes représentant les *nouveaux* cas de psychose.

Recommandations

Une étape importante dans la caractérisation d'un trouble psychiatrique est la mise en évidence de différences entre la population clinique d'intérêt et la population ne souffrant pas du trouble donné (Sher & Trull, 1996). Un but partagé par plusieurs chercheurs en psychopathologie consiste à mettre en évidence des marqueurs spécifiques ou pathognomoniques. Considérant l'hétérogénéité caractérisant la schizophrénie, le chercheur doit effectuer des choix méthodologiques réfléchis permettant une plus grande spécificité. Les options suivantes seront discutées: i) choix du groupe témoin; ii) pairage; iii) covariable.

Parmi les différentes options disponibles, la formation des groupes doit être effectuée en évitant la constitution de groupes de « super normaux ». Pour ce faire, les critères d'exclusion choisis chez les groupes cliniques devraient être appliqués dans la sélection des témoins (Schwartz & Link, 1989). Sinon, le principe épidémiologique de symétrie n'est pas respecté puisque les groupes cliniques ne sont pas évalués pour la présence d'autres troubles psychiatriques (voir Schwartz & Link, 1989). Les participants du groupe clinique sont inclus lorsqu'ils rencontrent le diagnostic d'intérêt et ce, même s'ils présentent des troubles associés. Les patients atteints de schizophrénie peuvent souffrir d'une panoplie de troubles associés, ces troubles ayant été exclus chez les témoins (voir Schwartz & Link, 1989). Par conséquent, les critères d'exclusion psychiatrique chez les témoins devraient se limiter au diagnostic d'intérêt (la schizophrénie) ou à tout autre trouble du spectre de la schizophrénie (voir Kendler et al., 1995). De cette manière, lors de la présence d'une différence significative entre les deux groupes, le chercheur pourra conclure avec certitude que cette différence est expliquée par la variable indépendante d'intérêt (en l'occurrence, la schizophrénie) et non par le fait que les groupes témoins ne présentent aucune pathologie (Schwartz & Link, 1989: voir aussi Sher & Trull, 1996). En terminant, les études comparant des groupes ayant différentes pathologies (p.ex., groupe souffrant de schizophrénie et groupe atteint de dépression majeure) peuvent amener des éléments de réponses intéressants, mais ces études procurent peu d'information concernant la spécificité puisqu'un ensemble de variables (p.ex., biologiques, environnementales) sont impliquées dans différentes psychopathologies (Sher & Trull, 1996). Le choix du groupe témoin devrait être effectué en considérant la question de recherche (voir Kazdin, 2003; Sher & Trull, 1996).

L'inclusion d'un groupe témoin permet par ailleurs d'exclure l'effet de pratique associé à la passation répétée des tests neuropsychologiques. L'effet de pratique souvent évoqué en tant qu'hypothèse alternative à l'amélioration mesurée lors d'une passation d'un test neuropsychologique pourrait aussi être diminué en utilisant des versions alternatives des tests. Ces versions doivent toutefois être fortement corrélées à la version dite originale et doivent montrer une forte validité test-retest (voir Lezak, Howieson & Loring, 2004). De plus, même si les versions respectent ces conditions où l'effet de l'apprentissage de

stratégie ou d'exposition pourra tout de même avoir un impact sur la performance réévaluée (p.ex., les tests évaluant les fonctions exécutives où le caractère de nouveauté est essentiel).

Considérant que les différentes influences exercées sur la cognition peuvent augmenter ou diminuer les déficits cognitifs, il est possible d'inférer que l'absence d'un contrôle statistique (p.ex., ne pas insérer la médication en covariable) pourrait globalement *augmenter* la magnitude des déficits cognitifs observés (pour une discussion, voir Heinrichs, 2005). De cette manière, cela permettrait d'éviter le chevauchement observé entre les patients et les témoins et donc, d'augmenter la sensibilité des tests (voir Heinrichs, 2005; voir aussi Silverstein, 2008). En contrepartie, si le but de la recherche consiste à distinguer deux groupes cliniques, par exemple dans une étude comparant des personnes atteintes de schizophrénie à des personnes souffrant du trouble bipolaire, il s'avère alors souhaitable de vérifier l'effet des différentes influences exercées sur la performance cognitive (p.ex., introduire la médication en tant que covariable). Il est préconisé de contrôler ou d'apparier les groupes en fonction d'une variable donnée dans l'optique d'augmenter la spécificité relativement au déficit cognitif mesuré. Somme toute, ce justificatif est toutefois contestable puisque celui-ci consiste à vérifier l'incidence d'un biais - magnitude du déficit variant en fonction de certaines variables - par un biais en soi - l'insertion d'une covariable entraîne forcément un biais. Il n'y a pas de règle concernant les variables à considérer en tant que covariable ou en tant que pairage (voir Sher & Trull, 1996). Ces deux choix sont associés à des limites.

D'une part, l'analyse de covariance (ANCOVA) nécessite de rencontrer plusieurs postulats (Kirk, 1995). D'autre part, le pairage est parfois difficile et empêche d'explorer un éventuel rôle de la variable dite de confusion sur le phénomène d'intérêt. Le choix devrait être effectué en fonction de la question de recherche et en considérant les influences potentielles des variables données sur la cognition, soient les *facteurs dynamiques* liés à la chaîne causale. Il s'avère toutefois essentiel d'éviter « l'overmatching », en utilisant la covariable ou le pairage seulement pour les variables de confusion et non en fonction des conséquences liées à la maladie.

La quête de la spécificité en cognition a été poursuivie à l'aide du quotient intellectuel. Le quotient intellectuel a été introduit en covariable et a été une variable de

pairage. Le quotient intellectuel est formé de différents index cognitifs tel que démontré par l'analyse factorielle du WAIS-III (Wechsler, 1997): vitesse de traitement de l'information, compréhension verbale, mémoire de travail et organisation perceptive. Ces différents facteurs sont corrélés au quotient intellectuel et expliquent une proportion commune de la variance. D'une part, le quotient intellectuel a été introduit en covariable afin d'exclure la possibilité que le déficit mesuré soit expliqué par un affaïssement général de la cognition et donc, spécifique (voir Strauss & Summerfelt, 2003). L'analyse de covariance (ANCOVA) n'est pas appropriée pour contrôler pour la variance associée à un domaine cognitif mesuré par un autre test (voir Silverstein, 2008). L'indépendance entre la variable indépendante d'intérêt (le diagnostic) et la covariable (le quotient intellectuel) est un postulat à la base de cette analyse (Silverstein, 2008). Or, dans les devis pré-expérimentaux qui sont caractérisés par l'absence d'une randomisation, l'indépendance entre ces variables est rare (pour une discussion, voir Silverstein, 2008).

Certains chercheurs appariaient les patients souffrant de schizophrénie à des témoins ayant un quotient intellectuel se situant dans le même intervalle (p.ex., moyenne supérieure) ou ayant approximativement la même valeur (p.ex., plus ou moins X points) (pour une discussion, voir Wilk et al., 2005). Cette méthode est aussi questionnée puisque puisqu'elle peut créer des groupes non représentatifs et entraîner un biais de sélection (voir Strauss, 2001). Somme toute, il n'y a pas de lignes directrices concernant l'introduction systématique d'une variable donnée en covariable ou en tant que pairage; le choix de considérer ou non ces variables dépendra de la question de recherche (voir Sher & Trull, 1996).

En conclusion

L'évaluation des déficits cognitifs devrait être effectuée dans le cadre d'une démarche exhaustive, en considérant la nature et la mesure de ces perturbations. La recherche de spécificité peut s'avérer pertinente dans le cadre des études génétiques alors que la recherche de mesures globales pourrait s'avérer adéquate dans les études de traitement pharmacologiques. Ainsi, le choix de la mesure spécifique ou globale dépendra plutôt de la question de recherche et des mesures dépendantes utilisées. Maximiser les tailles d'effet, évitant ainsi le chevauchement entre les groupes, est la cible des recherches

en cognition dans le domaine de la schizophrénie (voir Silverstein, 2008). Dans l'interprétation et la généralisation des résultats, il s'avère pertinent de décrire les groupes en fonction des variables modératrices et médiatrices nommées précédemment afin de comprendre et de qualifier le problème cognitif mesuré. Kirk (1995) suggère de privilégier les contrôles méthodologiques aux contrôles statistiques lorsque le devis de recherche le permet puisque les statistiques reposent sur des postulats et des suppositions. Ces deux approches ne sont pas mutuellement exclusives (Kirk, 1995). Tout chercheur devrait éviter l'overcontrolling dans l'analyse des données. Somme toute, ces choix méthodologiques et statistiques doivent aussi être effectués en considérant les notions de sensibilité et de spécificité. Il serait pertinent de mentionner ici que le modèle général de la cognition présenté ici pourrait varier en fonction du processus ou de la fonction mesurée. En terminant, au-delà de toutes ces considérations, un élément fondamental doit toujours guider les choix du chercheur: la question à la base de la recherche.

Stratégie méthodologique de la présente étude

Le but de la thèse consiste à tester différentes hypothèses clés potentiellement explicatives du déficit observé en MCT chez les personnes en début d'évolution d'une psychose à l'aide d'une tâche expérimentale construite sur mesure. Une vérification de la relation entre les erreurs produites en MCT et la symptomatologie permettra également de caractériser davantage l'échantillon et d'orienter les pistes d'intervention en remédiation cognitive. L'étude comprend un groupe d'apparentés de premier degré ne souffrant pas de la pathologie dans l'optique d'assurer un contrôle sur les différents facteurs de confusion ou variables modératrices.

D'abord, les patients souffrant de schizophrénie sont appariés un pour un à des témoins en fonction de l'âge et du genre et non en fonction de la scolarité et du quotient intellectuel. Les patients prennent tous un antipsychotique de seconde génération et n'ont donc pas été exposés aux effets à long terme des antipsychotiques et ne reçoivent pas d'anticholinergiques. Les patients présentant un abus de substances passé sont inclus dans la présente étude. L'étude est réalisée auprès d'un échantillon d'individus en début d'évolution d'une psychose permettant ici d'éliminer le biais de chronicité ou de prévalence en recherche.

Ensuite, les apparentés ont été appariés un pour un également à des témoins en fonction de l'âge, du genre mais aussi de la scolarité. Dans les deux groupes témoins, recrutés à l'aide d'affiches apposées dans différentes cliniques ou annonces parues dans le journal, les participants présentant des troubles de l'axe I et II ont été inclus sauf pour le diagnostic d'intérêt. De cette manière, les groupes de comparaison ne sont pas qualifiés de « super normaux ». Les déficits communs retrouvés chez les patients et leurs parents pourraient s'expliquer par des facteurs génétiques et constituer des candidats aux études sur les endophénotypes. D'un autre côté, les déficits supplémentaires observés chez les patients pourraient être explicables par les facteurs environnementaux ou à l'expérience de la psychose (Cannon, van Herp & Glahn, 2002).

Enfin, les analyses statistiques effectuées ont été complétées par l'ajout de tailles d'effet. L'étude a été réalisée suite à une analyse de puissance permettant de détecter les différences entre les groupes. En conclusion, la présente thèse présente certes des forces, mais aussi des limites qui seront discutées en détail dans la section « discussion générale » de la thèse. La recherche étant un processus cyclique de construction théorique et de vérification empirique, seule la reproduction des résultats dans des échantillons indépendants permettra d'éliminer les hypothèses rivales plausibles.

Références

- Albus, M., Hubmann, W., Mohr, F., Scherer, J., Sobizack, N., Franz, U., et al. (1997). Are there gender differences in neuropsychological performance in patients with first-episode schizophrenia? *Schizophr Res*, 28(1), 39-50.
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H., & Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 156(9), 1358-1366.
- Andreasen, N. C., Paradiso, S., & O'Leary, D. S. (1998). "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull*, 24(2), 203-218.
- Barch, D. M. (2006). What can research on schizophrenia tell us about the cognitive neuroscience of working memory? *Neuroscience*, 139(1), 73-84.
- Biswas, P., Malhotra, S., Malhotra, A., & Gupta, N. (2006). Comparative study of neuropsychological correlates in schizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 15(6), 360-366.
- Blanchard, J. J., & Neale, J. M. (1994). The neuropsychological signature of schizophrenia: generalized or differential deficit? *Am J Psychiatry*, 151(1), 40-48.
- Bouchard, S., & Cyr, C. (Eds.) (1998). *Recherche psychosociale: pour harmoniser recherche et pratique*. Presses de l'Université du Québec: Québec.
- Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2005). Cognition in schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. *Psychiatr Clin North Am*, 28(3), 613-633, 626.
- Brébion, G., Gorman, J. M., Malaspina, D., & Amador, X. (2005). A model of verbal memory impairments in schizophrenia: two systems and their associations with underlying cognitive processes and clinical symptoms. *Psychol Med*, 35(1), 133-142.
- Cannon, T. D., van Erp, T. G. M., & Glahn, D. C. (2002). Elucidating continuities and discontinuities between schizotypy and schizophrenia in the nervous system. *Schizophr Res*, 54(1-2), 151-156.
- Cantor-Graae, E., & Selten, J. P. (2005). Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*, 162(1), 12-24.
- Carter, C. S. (2005). Applying new approaches from cognitive neuroscience to enhance drug development for the treatment of impaired cognition in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 31(4), 810-815.
- Chapman, L. J., & Chapman, J. P. (1973). Problems in the measurement of cognitive deficit. *Psychol Bull*, 79(6), 380-385.
- Chapman, L. J., & Chapman, J. P. (1978). The measurement of differential deficit. *J Psychiatr Res*, 14(1-4), 303-311.
- Chapman, L. J., & Chapman, J. P. (1989). Strategies for resolving the heterogeneity of schizophrenics and their relatives using cognitive measures. *J Abnorm Psychol*, 98(4), 357-366.
- Chouinard, G., Ross-Chouinard, A., Annable, L., et al (1980). Extrapyramidal rating scale. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 7 233-239.
- Coulston, C. M., Perdices, M., & Tennant, C. C. (2007). The neuropsychology of cannabis and other substance use in schizophrenia: review of the literature and critical

- evaluation of methodological issues. *Aust N Z J Psychiatry*, 41(11), 869-884.
- 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.
- DeLisi, L. E. (2008). The concept of progressive brain change in schizophrenia: implications for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull*, 34(2), 312-321.
- Dickinson, D., Iannone, V. N., Wilk, C. M., & Gold, J. M. (2004). General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 55(8), 826-833.
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., et al. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(12), 6917-6922.
- 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. *Neuropsychol Rev*, 15(2), 73-95.
- Frith, C. (1992). *The cognitive neuropsychology of schizophrenia* Hillsdale, NJ: Earlbaum.
- Goldberg, T. E., Goldman, R. S., Burdick, K. E., Malhotra, A. K., Lencz, T., Patel, R. C., et al. (2007). Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? *Arch Gen Psychiatry*, 64(10), 1115-1122.
- Goldberg, T. E., Torrey, E. F., & Weinberger, D. R. (1992). Matching for education in studies of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 49, p. 246.
- Goldstein, G., & Lewine, R. (2000). overview of sex differences in schizophrenia: where have we been and where do we go from here? . In J. David J. Castle, J. McGrath & Kulkarni (Eds.), *Women and schizophrenia* (pp. 111-145). New York and London: Cambridge University Press.
- Goldstein, J. M., Seidman, L. J., & Tsuang, M. T. (1999). Neuropsychological functions in patients with schizophrenia: Dr Goldstein and colleagues reply. *Am J Psychiatry*, 156(10), 1665-1666.
- Gur, R. E., Calkins, M. E., Gur, R. C., Horan, W. P., Nuechterlein, K. H., Seidman, L. J., et al. (2007). The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bull*, 33(1), 49-68.
- Halari, R., Kumari, V., Mehrotra, R., Wheeler, M., Hines, M., & Sharma, T. (2004). The relationship of sex hormones and cortisol with cognitive functioning in Schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 18(3), 366-374.
- Harvey, P. D., Reichenberg, A., & Bowie, C. R. (2006). Cognition and aging in psychopathology: focus on schizophrenia and depression. *Annu Rev Clin Psychol*, 2, 389-409.
- Heinrichs, R. W. (2005). The primacy of cognition in schizophrenia. *Am Psychol*, 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.
- 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. *Schizophr Res*, 78(1), 27-34.
- Hughes, C., Kumari, V., Soni, W., Das, M., Binneman, B., Drozd, S., et al. (2002). Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 59(2-3), 137-146.

- Joyce, E. M., & Roiser, J. P. (2007). Cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 20(3), 268-272.
- Kazdin, A. E. (2003). *Research design in clinical psychology* (4. th. ed. ed.). Boston, MA: Allyn.
- 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.
- Keshavan, M. S., Tandon, R., Boutros, N. N., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res*, 106(2-3), 89-107.
- Kimura, D. (2002). Sex hormones influence human cognitive pattern. *Neuro Endocrinol Lett*, 23 Suppl 4, 67-77.
- Kirk, R. E. (1995). *Experimental design: Procedures for the behavioral sciences*. Pacific Grove, CA: Brooks/Cole.
- Knight, R. A., & Silverstein, S. M. (2001). A process-oriented approach for averting confounds resulting from general performance deficiencies in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 110(1), 15-30.
- Kremen, W. S., Seidman, L. J., Faraone, S. V., Toomey, R., & Tsuang, M. T. (2004). Heterogeneity of schizophrenia: a study of individual neuropsychological profiles. *Schizophr Res*, 71(2-3), 307-321.
- Kurtz, M. M., Moberg, P. J., Gur, R. C., & Gur, R. E. (2001). Approaches to cognitive remediation of neuropsychological deficits in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev*, 11(4), 197-210.
- Lefèbvre, 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. *Schizophr Res*, 84(1), 170-171.
- Lehoux, C., Everett, J., Laplante, L., Emond, C., Trepanier, J., Brassard, A., et al. (2003). Fine motor dexterity is correlated to social functioning in schizophrenia. *Schizophr Res*, 62(3), 269-273.
- Leung, A., & Chue, P. (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 401, 3-38.
- Lewine, R. (2004). At issue: Sex and gender in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 30(4), 755-762.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (Eds.) (2004). *Neuropsychological Assessment Fourth Edition*. Oxford University Press, New York.
- Lundqvist, T. (2005). Cognitive consequences of cannabis use: comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacol Biochem Behav*, 81(2), 319-330.
- MacDonald III, A. W., & Carter, C. S. (2002). Cognitive experimental approaches to investigating impaired cognition in schizophrenia: a paradigm shift. *J Clin Exp Neuropsychol*, 24(7), 873-882.
- Maheu, F. S., Joobar, R., & Lupien, S. J. (2005). Declarative memory after stress in humans: differential involvement of the beta-adrenergic and corticosteroid systems. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(3), 1697-1704.
- Malla, A. K., Cortese, L., Shaw, T. S., & Ginsberg, B. (1990). Life events and relapse in schizophrenia. A one year prospective study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 25(4), 221-224.

- Manoach, D. S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res*, 60(2-3), 285-298.
- Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A., Drake, R., Jones, P., & Croudace, T. (2005). Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*, 62(9), 975-983.
- Niemi, L. T., Suvisaari, J. M., Tuulio-Henriksson, A., & Lonnqvist, J. K. (2003). Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res*, 60(2-3), 239-258.
- Ojeda, N., Sanchez, P., Elizagarate, E., Yoller, A. B., Ezcurra, J., Ramirez, I., et al. (2007). Course of cognitive symptoms in schizophrenia: a review of the literature. *Actas Esp Psiquiatr*, 35(4), 263-270.
- Potvin, S., Joyal, C. C., Pelletier, J., & Stip, E. (2008). Contradictory cognitive capacities among substance-abusing patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 100(1-3), 242-251.
- Resnick, S. M. (1992). Matching for education in studies of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 49(3), 246.
- Ritsner, M., Gibel, A., Maayan, R., Ratner, Y., Ram, E., Biadsky, H., et al. (2005). Cortisol/dehydroepiandrosterone ratio and responses to antipsychotic treatment in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 30(10), 1913-1922.
- Roy, M. A., Lehoux, C., Emond, C., Laplante, L., Bouchard, R. H., Everett, J., et al. (2003). A pilot neuropsychological study of Kraepelinian and non-Kraepelinian schizophrenia. *Schizophr Res*, 62(1-2), 155-163.
- Roy, M.-A., Mérette, C., & Maziade, M. (2001). Subtyping schizophrenia according to outcome or severity: A search for homogeneous subgroups. *Schizophr Bull*, 27(1), 115-138.
- Ruff, R. M. (2003). A friendly critique of neuropsychology: facing the challenges of our future. *Arch Clin Neuropsychol*, 18(8), 847-864.
- Sackett, D. L. (1979). Bias in analytic research. *J Chronic Dis*, 32(1-2), 51-63.
- Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2000). *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry* (7e édition ed.). Philadelphia.
- Saykin, A. J., Gur, R. C., Gur, R. E., Mozley, P. D., Mozley, L. H., Resnick, S. M., et al. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry*, 48(7), 618-624.
- Schmand, B., Kuipers, T., Van der Gaag, M., Bosveld, J., Bulthuis, F., & Jellema, M. (1994). Cognitive disorders and negative symptoms as correlates of motivational deficits in psychotic patients. *Psychol Med*, 24(4), 869-884.
- Schwartz, S., & Link, B. G. (1989). The 'well control' artefact in case/control studies of specific psychiatric disorders. *Psychol Med*, 19(3), 737-742.
- Seaton, B. E., Goldstein, G., & Allen, D. N. (2001). Sources of heterogeneity in schizophrenia: the role of neuropsychological functioning. *Neuropsychol Rev*, 11(1), 45-67.
- Selten, J. P., Cantor-Graae, E., & Kahn, R. S. (2007). Migration and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 20(2), 111-115.
- Sher, K. J., & Trull, T. J. (1996). Methodological issues in psychopathology research. *Annu Rev Psychol*, 47, 371-400.
- Silverstein, S. M. (2008). Measuring Specific, Rather than Generalized, Cognitive Deficits and Maximizing Between-Group Effect Size in Studies of Cognition and Cognitive

- Change. *Schizophr Bull*, 34(4), 645-655.
- Sitskoorn, M. M., Ebisch, S. J., Appels, M., Nuyen, J., & Kahn, R. S. (2004). Memory profiles in parents of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res*, 128(1), 27-37.
- Snitz, B. E., Macdonald III, A. W., & Carter, C. S. (2006). Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull*, 32(1), 179-194.
- Speilberger, C. D. (1977). *Self-Evaluation Questionnaire State Anxiety Inventory (STAI Form Y-1) STAI-P-AD Test Form Y*. Mind Garden Inc.
- Spohn, H. E., & Strauss, M. E. (1989). Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 98(4), 367-380.
- Strauss, E., Sherman, E., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary. Third Edition*. Oxford University Press.
- Strauss, M. (2001). Demonstrating specific cognitive deficits: a psychometric perspective. *J Abnorm Psychol*, 110(1), 6-14.
- Strauss, M., & Summerfelt, A. (2003). The neuropsychological study of schizophrenia: a methodological perspective. In M. Lenzenweger & J. Hooley (Eds.), *Principles of Experimental Psychology: Essays in Honor of Brendan A. Maher* (pp. 119-134). Washington: American Psychological Association.
- Szoke, A., Trandafir, A., Dupont, M. E., Meary, A., Schurhoff, F., & Leboyer, M. (2008). Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 192(4), 248-257.
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res*, 102(1-3), 1-18.
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*.
- Thornton, A. E., Boudreau, V. G., Griffiths, S. Y., Woodward, T. S., Fawkes-Kirby, T., & Honer, W. G. (2007). The impact of monetary reward on memory in schizophrenia spectrum disorder. *Neuropsychology*, 21(5), 631-645.
- Vita, A., De Peri, L., Silenzi, C., & Dieci, M. (2006). Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res*, 82(1), 75-88.
- Weinberger, D. R., Berman, K. F., & Illowsky, B. P. (1988). Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry*, 45(7), 609-615.
- Weschler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale - Third edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wilk, C. M., Gold, J. M., McMahon, R. P., Humber, K., Iannone, V. N., & Buchanan, R. W. (2005). No, it is not possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal. *Neuropsychology*, 19(6), 778-786.
- Woodward, N. D., Purdon, S. E., Meltzer, H. Y., & Zald, D. H. (2005). A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 8(3), 457-472.

- Woodward, N. D., Purdon, S. E., Meltzer, H. Y., & Zald, D. H. (2007). A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: dose effects and comparison to practice effects. *Schizophr Res*, *89*(1-3), 211-224.
- 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. *Am J Psychiatry*, *157*(1), 16-25.

Chapitre 3: Traitement de l'information temporelle-spatiale chez des individus en début d'évolution d'une psychose: Étude de la mémoire à court terme et de la résistance à l'interférence.

Résumé

Les dysfonctions mnémoniques constituent un aspect important de la schizophrénie. Le but de la présente étude consiste à caractériser la mémoire à court terme et sa sensibilité à la distraction visuo-spatiale. Cette étude comparative comprend 23 personnes en début d'évolution d'une psychose et 23 participants témoins. La magnitude de la diminution de la performance par l'interpolation de stimuli non pertinents à l'intérieur d'une séquence à mémoriser - *l'effet sandwich* (Hitch, 1975) - sera examinée en mémoire à court terme spatiale. La performance en MCT, avec ou sans la présence de la distraction, est plus vulnérable chez les personnes en début d'évolution d'une psychose. Ces résultats suggèrent que le traitement de l'information spatiale en mémoire à court terme est sensible à l'interférence.

**Processing spatial-temporal information in recent-onset schizophrenia:
The study of short-term memory and its susceptibility to distraction.**

Caroline Cellard, Sébastien Tremblay, Catherine Lehoux, & Marc-André Roy

Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard, F-4500, 2601 de la Canardière,
Québec, G1J 2G3, Canada

Correspondence:

Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard

Beauport, Québec, Canada

Tel. +(418) 663-5741 Ext 4763

Fax +(418) 663-9540

Email: caroline.cellard@crulrg.ulaval.ca

Abstract

Memory impairment is a core feature in schizophrenia (SZ). The aim of this study was to investigate short-term memory (STM) and its sensitivity to distraction with visual-spatial material. This study comprised 23 recent-onset SZ patients and 23 healthy controls. The degree of disruption upon recall from interleaving irrelevant items within a sequence of to-be-remembered items – *the sandwich effect* (Hitch, 1975) – was examined. STM performance, whether in the presence or absence of distraction, was poorer and markedly more vulnerable to disruption in SZ. Our results suggest that processing spatial information in STM is susceptible to interference in SZ.

Keywords: schizophrenia, spatial information, short-term memory, serial memory, distraction, selective attention, recent-onset.

Processing spatial-temporal information in schizophrenia:
The study of short-term memory and its susceptibility to distraction.

Many researchers view attentional control and short-term memory (STM) processing dysfunctions in schizophrenia (SZ) as core features of the disorder. However, most, if not all, of the work on STM and its interaction with selective attention has focused on processing of verbal items. Yet, processing of spatial information seems to be particularly affected in SZ (Park & Holzman, 1992) and it is not clear whether dysfunctional attentional processes are responsible, at least in part, for the observed deficits in spatial STM (see Lee & Park, 2005, for a discussion). In the current study, we examine the capacity to remember temporal-spatial information over the short term and its susceptibility to distraction within a paradigm well established in experimental cognitive psychology: the sandwich paradigm (Hitch, 1975; Tremblay, Nicholls, Parmentier & Jones, 2005).

The interplay of STM and selective attention is usually investigated through the manipulation of distraction, either present or absent when a sequence of to-be-remembered (TBR) items is learned. Oltmanns and Neale (1975) developed a procedure known as the *Digit Span Distractibility Test (DSDT)*, in which irrelevant items (digits said in a female voice) are interleaved with TBR items (digits read in a male voice). If, for serial recall of spoken lists, irrelevant items are interpolated between TBR items, there is a significant increase in recall errors for SZ patients as well as for healthy participants (e.g., Corrigan & Green, 1991; Harvey & Pedley, 1989; Oltmanns & Neale; Oltmanns, 1978; Rund, 1989). However, this limitation is more pronounced in SZ. Typically, SZ patients recall fewer items than controls whether the TBR list is presented with or without interleaved distractors but the presence of distractors has a much greater impact on recall for SZ patients. Indeed, for a list of six digits, the magnitude of disruption can reach up to 46 % in the recall performance of SZ patients and up to 26 % for healthy subjects (Frame & Oltmanns, 1982; see Spring, Weinstein, Freeman, & Thompson, 1991, for a meta-analysis).

In the study of normal cognition, a procedure similar to that of the DSDT is referred to the sandwich effect paradigm (e.g., Hitch, 1975). The mere interpolation of auditory irrelevant items within a sequence of TBR items produces a robust but small deleterious effect upon serial recall (e.g., Baddeley, Papagno, & Andrade, 1993; Nicholls & Jones, 2002). The so-called sandwich effect has recently been replicated with lists of visual-spatial items (Tremblay et al. 2005), using the dot task, regarded as a good analogue of the typical verbal serial recall task and a procedure that minimizes the possibility that spatial information be verbally recoded (see Jones, Farrand, Stuart, & Morris, 1995). When seeking if a verbal memory phenomenon can be reproduced in the spatial domain it is critical to ensure that the TBR information is truly spatial and non-verbal.

In SZ, there is a relative dearth of studies on spatial STM, especially for temporal-spatial information and the effect of visual-spatial distraction. From reviewing the literature, it seems consistent across studies that spatial STM is impaired (but see Salame, Danion, Peretti, & Cuervo, 1998, for a different view), though the variability in the procedures is considerable. There is ample evidence that processing of spatial information is dysfunctional as observed in variants of delayed-response and delayed perceptual discrimination tasks (e.g., Park & Holzman, 1993; Tek et al. 2002). Typically, in such tasks, a target is briefly displayed, followed by a delay, and then, participants have to respond by locating or detecting the target. Those tasks are very different to serial recall procedures in terms of memory load and response requirements. With regard to serial recall or sequence reproduction of spatial material (e.g., the Corsi block task), most researchers have observed marked deficits (Fleming et al., 1997; Fraser, Park, Clark, Yohanna, & Houk, 2004; Stone, Gabrieli, Stebbins, & Sullivan, 1998), while some others failed to find a significant difference between SZ patients and controls (see Clare, McKenna, Mortimer, & Baddeley, 1993). However, the balance of evidence weighs strongly for a genuine impairment, and thus supports the claim that the deficit in STM processing is not restricted to verbal material (see, e.g., Chey, Lee, Kim, Kwon, & Shin, 2002).

According to Fischer (2001) there are two key components in spatial serial recall procedures that contribute to the memory load: serial order and spatial location. This observation also applies to verbal serial recall, which requires processing item and order

information. In the case of spatial material, the location of the blocks (Corsi block task) or dots (dot task) represents item information. Using a computerized version of the Corsi block task, Dreher and his collaborators (2001) developed variants of the task that selectively tap either on spatial recall (item) or temporal recall (order). They obtained a significant difference in performance between the SZ group and the healthy subjects on the spatial but not on the temporal version of the task. The latter pattern of results observed in the spatial domain suggests that item memory is altered in SZ rather than order memory (see also Fraser et al., 2004); which parallels with the finding that order memory is preserved in verbal serial recall (Elvevag, Weinberger & Goldberg, 2001).

To our knowledge, the impact of visual-spatial distraction on STM for visual-spatial information has never been tested in SZ. In the case of verbal serial recall, there is ample evidence that SZ patients are more sensitive to distraction than controls. One key question is whether this pattern of distraction with recall also extends to spatial STM. Based on what is probably the most influential model of STM, the so-called Working Memory (WM) model (Baddeley & Hitch; 1974; see also Baddeley, 2003), one could expect to find a different pattern of distraction for spatial STM. A key assumption of the WM model is that STM is divided into separate subsystems such as the visual-spatial sketchpad and the phonological loop (respectively responsible for processing visual images and verbal material). This view is based around the premise that the cognitive architecture is divided into separate modules, such as verbal or spatial components. However, there is accumulating evidence, that, at least for processing serial order, spatial and verbal STM are functionally equivalent. Both show similar serial position curves, with primacy and marked recency effects (e.g., Jones et al., 1995; Smyth & Scholey, 1996) and are sensitive to interference effects or distraction (e.g., Tremblay, Macken, & Jones, 2001; Tremblay et al., 2005). In order to test whether the susceptibility of STM to distraction, for spatial material, is more pronounced in SZ than in healthy controls, we propose to employ the visual-spatial version of the sandwich paradigm. This will allow us to determine whether the type of deficits reported for verbal STM (e.g., Corrigan & Green, 1991; Harvey & Pedley, 1989; Oltmanns, 1978; Oltmanns & Neale, 1975; Rund, 1989) is also found with spatial material, that is, a greater impact of distraction in patients with SZ in comparison with healthy controls. In addition, we chose to test the previously mentioned hypotheses with recent-

onset participants to minimize the risk of a prevalence bias (i.e. the tendency for prevalent cases being more likely to include an overproportion of more severe cases more likely to show more severe neuropsychological impairment; Lehoux et al., 2003; Roy et al., 2003).

Method

Participants

The total sample included 46 participants [23 recent-onset SZ patients (19 males, 4 females) and 23 healthy controls (19 males, 4 females)] (see Table 1). All patients were outpatients suffering from SZ [paranoid (n=19), undifferentiated (n=3), disorganized (n=1)] with a mean duration of illness of 26 months. They were all treated with second-generation antipsychotic as primary medication. Among them, 10 were taking Olanzapine (mean dose = 19.25 mg, s.d. 11.24), 5 were taking Clozapine (mean dose = 412.50 mg, s.d. 139.19), 6 were taking Quetiapine (mean dose = 458.33 mg, s.d. 320.03) and 2 were taking Risperidone (mean dose = 4.50 mg, s.d. 2.12). They were recruited from three psychiatric clinics affiliated to the Centre Hospitalier Robert-Giffard. Patients meet the diagnosis criteria established by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994). Patients with a psychosis induced by a substance, a primary mental retardation or with a main psychiatric diagnosis different from SZ were excluded from the sample. Healthy controls were recruited in the community using advertisement in medical clinics. Participation in this study involved a clinical evaluation (Structured Clinical Interview for DSM-IV [SCID]; Spitzer, Gibbon, & Williams, 1995) and a neuropsychological assessment. Healthy controls with neurological (e.g., epilepsy) or with any axis-I (SZ or major depression) or axis-II (cluster A) psychiatric disorders were excluded from the sample. All participants had normal or corrected-to-normal vision. They all received a small financial compensation to take part in this experiment.

Table 1 about here

Material and procedure

Dot task. The dot task consists of presenting a sequence of dots at different spatial positions on a screen, and then requiring participants to reproduce the sequence (as illustrated in Figure 1). In every trial, five TBR black dots of 1 cm in diameter were presented in succession and in different locations within a 17 x 17 cm matrix (that was not visible to participants at any point) on a computer screen. The coordinates for the TBR dots were randomly generated with the constraint that the centres of successive TBR dots were separated by between 3 cm and 10.5 cm. In trials with distraction (sandwich condition), irrelevant dots (identical in size and colour to the TBR dots) always occupied the centre point position of the display. In all trials there was the additional constraint that no TBR dot appeared closer than 2 cm to the centre point of the presentation window. Participants were informed that, although they had to fixate on the screen between successive TBR items, any dot presented in the centre of the screen was irrelevant to the memory task and should be ignored. The participants were instructed to view the screen and to ignore the distractors. In each control trial, a different sequence of five black dots was displayed at a rate of one dot every 1.2 second (350 ms 'on', 850 ms 'off'). For sandwich trial the same timing between TBR items was adopted but with the addition of an irrelevant item (on for 350 ms) presented 250ms after the offset of each TBR item except after the fifth. Thirty trials were conducted, 15 in control and 15 in sandwich condition. The order of presentation was quasi-randomized with the restriction that no more than three trials of the same condition could be presented successively.

Participants were seated approximately 50 cm from the monitor upon which the dot task was displayed. Following a period of 850 ms after the presentation of the last (fifth) TBR dot in each trial, all TBR dots were re-presented simultaneously in the same spatial locations they had originally been presented, prompting participants to reconstruct order of the sequence. During recall, participants used the mouse to locate and click on all the dots in the order they were presented. To indicate that a response has been recorded, the colour of a selected dot changed from black to green and remained that way until the end of the trial. Mouse clicks on a dot already selected were not processed by the computer. The

responses were scored automatically with respect to serial position and condition. Written instructions encouraged participants to respond as quickly and accurately as possible, and informed them that once an item had been selected it would not be possible to alter it. The presentation of successive trials was self-paced. Two practice trials were presented before the experiment proper began. Participants were tested individually and the experiment lasted 20 to 25 min. The material, presentation parameters and procedure were then identical to those employed in Tremblay et al. (2005) save that sequences were comprised of five TBR dots. We adopted a memory set size of five items (dots) based on the procedure of Dreher et al. (2001), in which STM for serial order was tested for sequences of up to five items (squares). Additionally, the intelligence quotient (IQ) was tested using a dyad (vocabulary and matrix reasoning) (Sattler & Ryan, 1999) of the Weschler Adult Intelligence Scale third edition (WAIS-III) (Weschler, 1997). Participants were tested individually and the session lasted 40 to 45 minutes.

Figure 1 about here

Results

Participants' responses were scored according to a strict serial recall criterion. For each group, the mean number of correct responses at each serial position as a function of condition is depicted in Figure 2. A visual inspection of the reported means suggests that the level of recall of SZ patients was poorer than that of healthy controls and the impact of distraction is more pronounced in SZ. A mixed ANOVA was conducted on the data with respect to condition (2 levels: control and sandwich) and serial position (5 levels) as within-subjects variables, and group (2 levels: SZ patients and healthy controls) as a between-subjects variable. A Greenhouse-Geisser correction was used for adjusted values when the assumption of sphericity was not met. The main effect of group was significant, $F(1, 44) = 22.53$, $MSE = 35.43$, $p < .001$, which means that the level of recall performance of SZ patients was poorer than that of healthy controls. The main effect of condition was significant, $F(1, 44) = 11.15$, $MSE = 3.93$, $p < .01$, revealing that visual-spatial STM is

susceptible to visual interference. The main effect of serial position was also significant, $F(4, 176) = 18.67$, $MSE = 2.44$, $p < .001$, which suggests the presence of a serial position curve, with primacy and recency effects. The interaction between condition and serial position, $F(4, 176) = 2.20$, $MSE = 2.94$, $p = .12$, was not significant, which mean that all serial position seem vulnerable to distraction – as is the case with the classical sandwich effect (Tremblay et al., 2005). The interaction between serial position and group, $F(4, 176) = 5.77$, $MSE = 2.44$, $p < .01$, was significant. The latter interaction may reflect a performance near ceiling for the group of healthy controls. No further theoretical significance is attached to these interactions. The triple interaction was not significant, $F(4, 176) = .55$, $MSE = 2.94$, $p = .57$.

With regards to the impact of distraction on STM performance for healthy controls compared to that of the SZ patients, the key interaction of condition and group was significant, $F(1, 44) = 4.48$, $MSE = 3.93$, $p < .05$. Given our *a priori* prediction of an increased disruptive effect of distraction for SZ patients, we decomposed the interaction by carrying out simple main effect tests on the data (alpha of .0125 as corrected with the Bonferroni procedure). Disruption caused by the presence of irrelevant stimuli was of greater magnitude in SZ patients, $t(22) = 3.04$, $p < .01$, *Cohen's d* = 0.39, compared to the group of healthy controls, $t(22) = 1.38$, $p = .18$, *Cohen's d* = 0.22. The simple main effect tests also revealed a significant difference between the two groups for the control condition, $t(44) = -3.96$, $p < .001$, as well as for the sandwich condition, $t(44) = -5.02$, $p < .001$. Memory performance, with and without distraction, was poorer with SZ patients.

 Figure 2 about here

There was a significant difference between SZ patients and healthy controls on the estimated IQ, $t(44) = -3.60$, $p < .01$ (see Table 1). It is likely that abbreviated IQs obtained in the present study for the SZ patients (109.74) are overestimated. There is some evidence to suggest that dyadic short forms of IQ testing may overestimate IQ (Allen et al., 1997;

Ringe, Saine, Lacritz, Hynan, & Cullum, 2002) by an average of 8 points in SZ patients when using the dyad of Vocabulary and Matrix Reasoning (Ouellet et al., submitted).

Discussion

STM for serial order and its sensitivity to distraction is examined in the spatial domain, comparing recent-onset SZ patients with healthy controls. Performance at the dot task, whether in the presence or absence of distraction, was poorer in SZ compared to healthy controls. In relation to the distractibility of STM for temporal-spatial information, only SZ patients showed a performance impaired by the presence of irrelevant dots. Our findings provide further evidence that processing temporal-spatial information in STM is impaired and that this deficit is amplified in the presence of distraction. In the verbal domain, the mere presence of verbal distractors interpolated between TBR digits has been consistently shown to disrupt recall and, importantly, this disruptive effect is markedly increased in SZ patients compared to healthy controls (e.g., Corrigan & Green, 1991; Frame & Oltmanns, 1982; Oltmanns & Neale, 1975). Using a spatial analogue of the sandwich procedure, we also found a more pronounced susceptibility to distraction for SZ patients.

We also reproduced previous studies in which patients with SZ showed a deficit in STM for the serial order of spatial items in tasks similar to the dot task (Fraser et al., 2004) or the Corsi block task (Dreher et al., 2001). Given the poor memory performance of SZ patients compared to that of healthy controls even in the absence of distraction, it is safe to conclude that the observed STM impairment does not result solely from the deficit in selective attention. Although deficits in STM for serial order rather than items per se are apparent in the literature, evidence is accumulating that the magnitude of these deficits is related to the memory load – that is, the number of items in the TBR sequences. For example, in the case of TBR sequences of 3 items, there is no difference in performance between SZ patients and healthy controls whereas for the same task, sequences of 5 items – as used in the present study – lead to a significant difference (see Dreher et al., 2001; see also Fraser et al., 2004, for similar results). Therefore, a number of researchers suggest that the observed deficits in STM for serial order are the by-product of saturation in STM processing rather than arising from a dysfunction in the processing of serial order per se

(see, e.g., Elvevag et al., 2002; Fraser et al.). In line with the latter suggestion, our analysis of the dot task performance as a function of serial position revealed that SZ patients, though their overall recall is poorer relative to that of healthy controls, also show typical effects of primacy and recency, which is the typical signature of memory for serial order.

Even though we observed a pattern of results similar to that reported in the verbal domain, the magnitude of distraction in SZ – for a memory set size of five items – seems to be greater in the spatial domain (effect size of the difference between distraction and no distraction in our study: *Cohen's d* = 0.62) compared to that obtained in the study of Oltmanns and Neale (1975) in the verbal domain (*Cohen's d* = 0.38). Variations across samples can be considered as a moderating factor (see Fioravanti, Carlone, Vitale, Cinti & Clare, 2005, for a discussion)¹. However, it is difficult to establish a systematic comparison with the sample of Oltmanns and Neale because of the little information provided on that sample. In the present study, clinical participants were all recent-onset outpatients taking second-generation antipsychotic. Therefore, any potential negative impacts of chronicity and of long term use of first-generation antipsychotic were very unlikely. It is safe to say that in our study such factors did not interfere with the participants' ability to complete the tasks. Nevertheless, the key distinction made here is that between the verbal and spatial domains. A recent meta-analysis by Lee and Park (2005) suggests that the dysfunction of STM in SZ pertains to both the verbal and spatial domains, though the deficits are of greater magnitude and more consistent in memory tasks for visuo-spatial information compared with similar tasks in the verbal domain.

One concern with processing visual-spatial information in SZ is that deficits in a visual-spatial task, such as the dot task employed here, could also be attributable to a non-mnemonic dysfunction at the perceptual level rather than impaired memory. There is a link between encoding sequentially presented visual-spatial information – e.g., transitions from one dot location to another on the screen – and eye movement (see, e.g., Tremblay, Saint-Aubin & Jalbert, 2006). Such deficits have been reported in visual search and target identification tasks that require very little or no memory (Kéri, Kelemen, Janka & Benedek, 2005). There is also ample evidence that saccadic eye movements are erratic and smooth pursuit is impaired in SZ (e.g., Park & Holzman, 1993; Korn, 2004). These results suggest

that SZ patients show an early dysfunction in visual processing of visual information processing (see also Silverstein & Uhlhass, 2004, for a review of perceptual organization deficits in SZ). However, Tek et al. (2002) provided evidence that there is a deficit in spatial memory beyond dysfunctional perceptual processing. In a probe-target location matching procedure they compared performance of SZ patients with that of healthy controls at perceptual discrimination (simultaneous presentation of the probe and target) and short-term retention (delayed presentation of the target) tasks. After controlling for perceptual impairments, the deficit in the spatial memory task was still present.

Although, the role of saturation in yielding STM deficits is prominent, our results and those of Oltmanns and Neale (1975; see also Corrigan & Green, 1991; Harvey & Pedley, 1989; Oltmanns, 1978; Rund, 1989) show that selective attention is also impaired and thus contributes to STM deficits. The latter finding seems at odd with claims that selective attention is relatively intact in SZ and has little role to play in STM (see Gold et al., in press). Again, discrepancies in methodologies and sampling issues may be responsible for such apparent contradictions. For example, Gold et al. (in press) used a delayed change-detection task in which the memory component is single item-recognition rather than processing serial order and their sample was composed of patients with a chronic illness course.

Berch, Krikorian and Huha (1998) pointed out that the Corsi block task – a variant of spatial STM tasks – has been widely used for clinical purposes over the last 30 years, yet the mechanisms underlying performance are not well understood. The present study contributes to highlight the limitations and mechanisms at play in such tasks. Determining the source and precise nature of poor performance at memory tests in SZ is essential for a proper characterization of the cognitive deficits associated with the illness and delineating its neural substrates. A better understanding of the specific processes involved in the cognitive dysfunctions often reported in SZ will provide very useful targets for other types of research such as neuroimaging and the search for genetic markers (see Lefèbvre, Cellard, Tremblay & Roy, 2006). For example, Manoach (2003) advocated that delineating cognitive alterations in combination with neuroimaging will facilitate the identification of the anatomical components at play in SZ. In a review of neuroimaging work with SZ

patients, Manoach consistently found that there is a prefrontal dysfunction involved in working memory deficits in SZ. However, the basis of this abnormality is not yet fully understood. One suggestion is that there is a dysfunction in the neural connectivity rather than only one site in the brain. In relation to the search of genetic markers, a number of researchers have highlighted potential candidates to act as a cognitive endophenotype for genetic analyses (see Heydebrand, 2006, for a discussion). One prominent candidate is the presence of STM deficits in the spatial domain (see, e.g., Cannon, 2005, for a discussion). For example, Tuulio-Henriksson et al. 2003 provided evidence that multiplex family members show a greater impairment in STM for visual-spatial information compared to STM for verbal information. With regards to the susceptibility of STM to distraction, Kremen et al. (1994) suggest that it can discriminate between children of parents with SZ, mood disorders and healthy controls (Harvey, Winters, Weintraub & Neale, 1981). They observed that only siblings of patients with SZ were vulnerable to distraction in the verbal DSDT. The use of the sandwich paradigm in the spatial domain, which is considered as a spatial analog of the DSDT has great potential in the search of cognitive endophenotype.

Using an experimental visual-spatial STM task, tailored to test specific hypotheses regarding cognitive functioning, is very attractive in this context. Our results provide evidence that processing spatial serial order in STM is impaired in recent-onset SZ and that this deficit is more pronounced in the presence of distraction even at a low memory level. In the case of serial memory, which is required in most daily cognitive activities, selective attention and STM capacity limitations seem to interact in yielding marked deficits.

Acknowledgements

Caroline Cellard and Catherine Lehoux receive support from the Fonds de la recherche en santé du Québec. This work was supported by a grant from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada to Sébastien Tremblay and by a scientist award from the Fonds de la recherche en santé du Québec to Marc-André Roy. We thank François Vachon for critical reading of an earlier draft. We are also grateful to Andrée-Anne Lefebvre, Karine Létourneau, Maripier Lehoux and Simon Poirier for their help in collecting the data. Correspondence can be address to Caroline Cellard, École de psychologie, Université Laval, Québec, G1K 7P4, Canada. Email can be sent to caroline.cellard@crulrg.ulaval.ca or sebastien.tremblay@psy.ulaval.ca.

References

- Aleman, A., Kahn, R.S., & Selten, J.P. (2003). Sex difference in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, *60*, 565-571.
- Allen, D. N., Huegel, S. G., Gurklis, J. A. Jr., Kelley, M. E., Barry, E. J., & van Kammen, D. P. (1997). Utility of WAIS-R short forms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *26*, 163-172.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: Author.
- Baddeley, A. D. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, *4*, 829-839.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. In G.A. Bower (Ed.), *Recent advances in learning and motivation*: Vol. 8. (pp. 47-90). New York: Academic Press.
- Baddeley, A. D., Papagno, C., & Andrade, J. (1993). The sandwich effect: The role of attentional factors in serial recall. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, & Cognition*, *19*, 862-870.
- Berch, D. B., Krikorian, R., & Huha, E. M. (1998). The Corsi Block-Tapping Task: Methodological and Theoretical Considerations. *Brain and Cognition*, *38*, 317-338.
- Cannon, T. D. (2005). The inheritance of intermediate phenotypes for schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, *18*, 135-140.
- 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*, 1225-1241.
- Corrigan, P. W., & Green, M. F. (1991). Signal detection analysis of short-term recall in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *179*(8), 495-498.
- Dreher, J-C, Banquet, J-P, Allilaire, J-F, Paillère-Martinot, M-L, Dubois, B., & Burnod, Y. (2001). Temporal order and spatial memory in schizophrenia: a parametric study. *Schizophrenia Research*, *51*, 137-147.
- Elvevag, B., Fisher, J. E., & Goldberg, T. E. (2002). Probed recall for serial order deficits in short-term memory in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, *59*(2-3), 127-35
- 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.
- 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*(2), 73-95.
- Fischer, M. H. (2001). Probing spatial working memory with the corsi blocks task. *Brain and Cognition*, *45*, 143-154.

- Fleming, K., Goldberg, T. E., Binks, S., Randolph, C., Gold, J. M., & Weinberger, D. R. (1997). Visuospatial working memory in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry, 41*(1), 43-49.
- Frame, C. L., & Oltmanns, T. F. (1982). Serial recall by schizophrenic and affective patients during and after psychotic episodes. *Journal of Abnormal Psychology, 91*(5), 311-318.
- Fraser, D., Park, S., Clark, G., Yohanna, D., & Houk, J. C., (2004). Spatial serial order processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 70*, 203-213.
- Gold, J. M., Fuller, R. L., Robinson, B. M., & McMahon, R. P. (in press). Intact attentional control of working memory encoding in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*.
- Harvey, P., Winters, K., Weintraub, S., & Neale, J. M. (1981). Distractibility in children vulnerable to psychopathology. *Journal of Abnormal Psychology, 90*(4), 298-304.
- Harvey, P. D., & Pedley, M. (1989). Auditory and visual distractibility in schizophrenia: Clinical and medication status correlations. *Schizophrenia Research, 2*(3), 295-300.
- Heydebrand, G. (2006). Cognitive deficits in the families of patients with schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry, 19*, 277-281.
- Hitch, G. J. (1975). The role of attention in visual and auditory suffix effects. *Memory and Cognition, 3*, 501-505.
- Jones, D., Farrand, P., Stuart, G., & Morris, N. (1995). Functional equivalence of verbal and spatial information in serial short-term memory. *Journal of experimental psychology: Learning, Memory and Cognition, 21*(4), 1008-1018.
- Kéri, S., Kelemen, O., Janka, Z., & Benedek, G. (2005) Visual-perceptual dysfunctions are possible endophenotypes of schizophrenia: Evidence from the psychological investigation of magnocellular and parvocellular pathways. *Neuropsychology, 19*(5), 649-656.
- Korn, H. (2004). Schizophrenia and eye movement - a new diagnostic and therapeutic concept. *Medical Hypotheses, 62*(1), 29-34.
- 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.
- Lee, J., & Park, S. (2005). Working memory impairments in schizophrenia: A meta-analysis. *Journal of Abnormal Psychology, 114*(4), 599-611.
- 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*, 170-171.
- Lehoux, C., Everett, J., Laplante, L., Émond, C., Trépanier, J., Brassard, A., René, L., Cayer, M., Mérette, C., Maziade, M., & Roy, M.-A. (2003). Fine motor dexterity is correlated to social functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 62*, 269-273.
- Manoach, D. S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research, 5*, 35-41.
- Nicholls, A. P., & Jones, D. M. (2002). The sandwich effect reassessed: Effects of streaming, distraction, and modality. *Memory and Cognition, 30*(1), 81-88.
- Oltmanns, T. F. (1978). Selective attention in schizophrenic and manic psychoses: The effect of distraction on information processing. *Journal of Abnormal Psychology, 87*(2), 212-225.

- Oltmanns, T. F., & Neale, J. M. (1975). Schizophrenic performance when distractors are present: Attentional deficit or differential task difficulty? *Journal of Abnormal Psychology, 84*(3), 205-209.
- Ouellet, R., Cellard, C., Lehoux, C., Lehoux, M., Turbide, C., Bérubé-Lalancette, R., Mérette, C., Maziade, M., Pellerin, M-A, Savoie, V., Cayer, M., Everett, J., & Roy, M-A. Short forms of the WAIS-III for use with French-speaking patients with schizophrenia. Manuscript in preparation.
- Park, S., & Holzman, P. S. (1992). Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Archives of General Psychiatry, 49*, 975-982.
- Park, S., & Holzman, P. S. (1993). Association of working memory deficit and eye tracking dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 11*, 55-61.
- Ringe, W.K., Saine, K.C., Lacritz, L.H., Hynan, L.S. & Cullum, C.M., (2002). Dyadic short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale- III. *Assessment, 9* (3), 254-260
- Roy, M.-A., Lehoux, C., Émond, C., Laplante, L., Bouchard, R.-H., Everett, J., Mérette C., & Maziade, M. (2003). A pilot neuropsychological study of krapelinian and non-krapelinian schizophrenia. *Schizophrenia Research, 62*, 155-163.
- Rund, B. R. (1989). Distractibility and recall capability in schizophrenics. A 4 year longitudinal study of stability in cognitive performance. *Schizophrenia Research, 2*(3), 265-275.
- 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.
- Sattler, J. M., & Ryan, J. J. (Eds.), 1999. *Assessment of children: Revised and updated third edition WAIS-III supplement*. San Diego, CA: Publisher.
- Silverstein, S. M. & Uhlhaas, P. J. (2004). Gestalt Psychology: The Forgotten Paradigm in Abnormal Psychology. *American Journal of Psychology, 117*(2), 259-277.
- Smyth, M. M., & Scholey, K. A. (1996). Serial order in spatial immediate memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology, 49A*(1), 159-177.
- Spitzer, R. I., Gibbon, M., Williams, J. B. (Eds.) (1995). *Structured Clinical Interview for Axis I DSM-IV Disorders (SCID)*. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc.
- Spring, B., Weinstein, L., Freeman, R., & Thompson, S. (1991). Selective attention in schizophrenia. In S. R. Steinhauer & J. H. Gruzelier (Eds), *Neuropsychology, psychophysiology, and information processing: Vol. 5. Handbook of schizophrenia* (pp. 371-396). New York: Elsevier Science.
- Stone, M., Gabrieli, J. D., Stebbins, G. T., & Sullivan, E. V. (1998). Working and strategic memory deficits in schizophrenia. *Neuropsychology, 12*, 278-288.
- Tek, C., Gold, J., Blaxton, T., Wilk, C., McMahon, R. P., & Buchanan, R. W. (2002). Visual perceptual and working memory impairments in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 59*(2), 146-153.
- Tremblay, S., Macken, W. J., & Jones, D. M., (2001). The impact of broadband noise on serial memory: Changes in band-pass frequency increase disruption. *Memory, 9*, 323-331.
- Tremblay, S., Nicholls, A., Parmentier, F. B., & Jones, D. M. (2005). The sandwich effect in visual spatial serial memory. *Memory, 13*, 357-363.
- Tremblay, S., Saint-Aubin, J., & Jalbert, A. (2006). Rehearsal in serial memory for visuo-spatial information: Evidence from eye movements. *Psychonomic Review & Bulletin, 13*, 452-457.

- 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*, 623-628.
- Vecchi T., & Girelli L. (1998). Gender differences in visuo-spatial processing: The importance of distinguishing between passive storage and active manipulation. *Acta Psychologica*, *99*, 1-16.
- Weschler, D. (1997). *Weschler Adult Intelligence Scale - Third edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation

Figure captions

Figure 1. Schematic diagram of the dot task for the sandwich condition: Representation of the sequential presentation of the 5 dots interpolated with irrelevant dots in the centre of the display, and of the response procedure. For the control condition, there are no irrelevant dots.

Figure 2 . Dot task: Mean number correct as a function of serial position for control and distraction conditions for SZ patients (panel A) and for healthy controls (panel B). Maximum number of corrects is 15. Error bars represent standard errors.

Footnote

1. Our sample of SZ patients was composed of 19 males and 4 females. This is in part related to the risk ratio of 1.42 male to female in SZ (see Aleman, Kahn & Selten, 2003). Even though there is some evidence to suggest that, in the normal population, males are better at spatial memory tasks than females (see, e.g., Vecchi & Girelli, 1998), the present results clearly reveal a pronounced deficit in spatial STM.

Table 1

Characteristics of schizophrenic patients and healthy controls samples

Variable	Schizophrenic patients (n = 23)		Healthy controls (n = 23)	
	<i>M</i>	(<i>SD</i>)	<i>M</i>	(<i>SD</i>)
Age (years)	23.83	(4.09)	23.69	(3.98)
Education (years)	12.48*	(2.50)	15.17*	(2.23)
Estimated IQ	109.74*	(11.22)	121.00*	(9.97)

Note. Estimated WAIS-III Full –Scale IQ

* $p < .05$

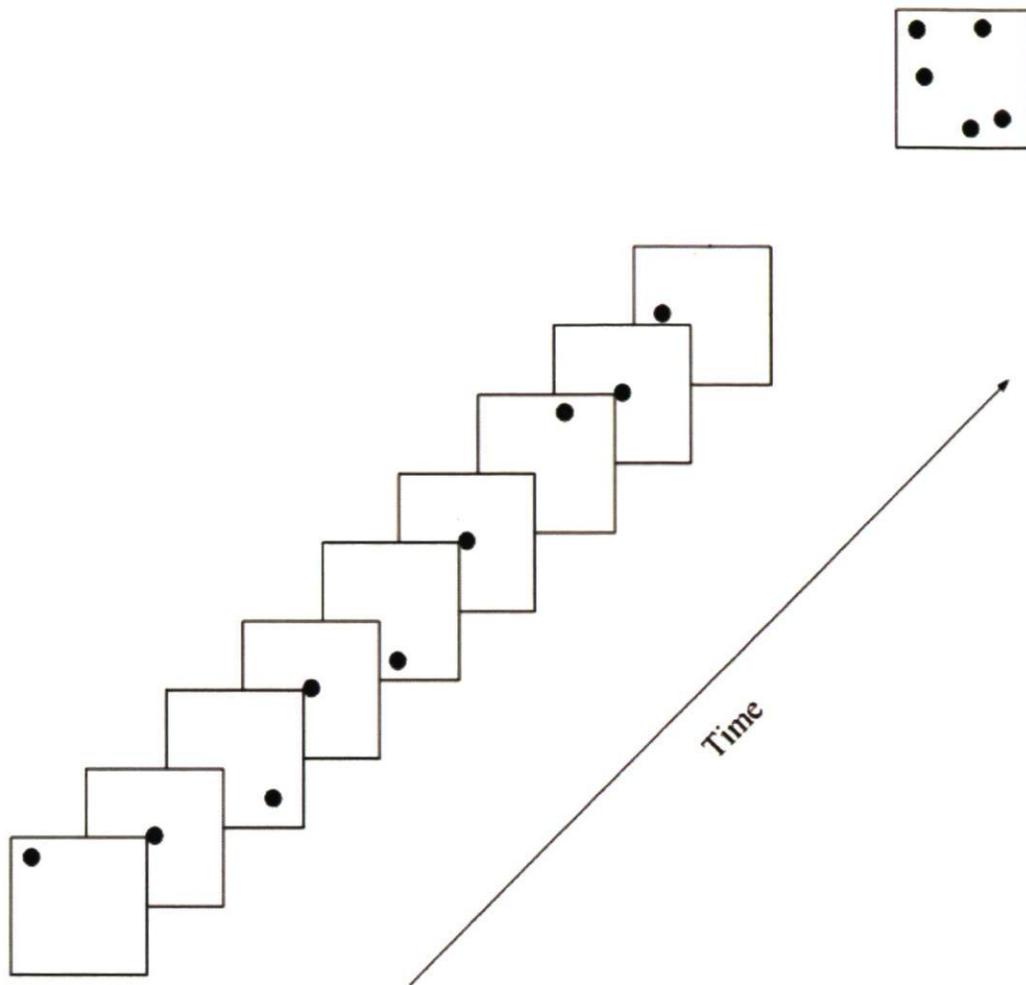


Figure 1

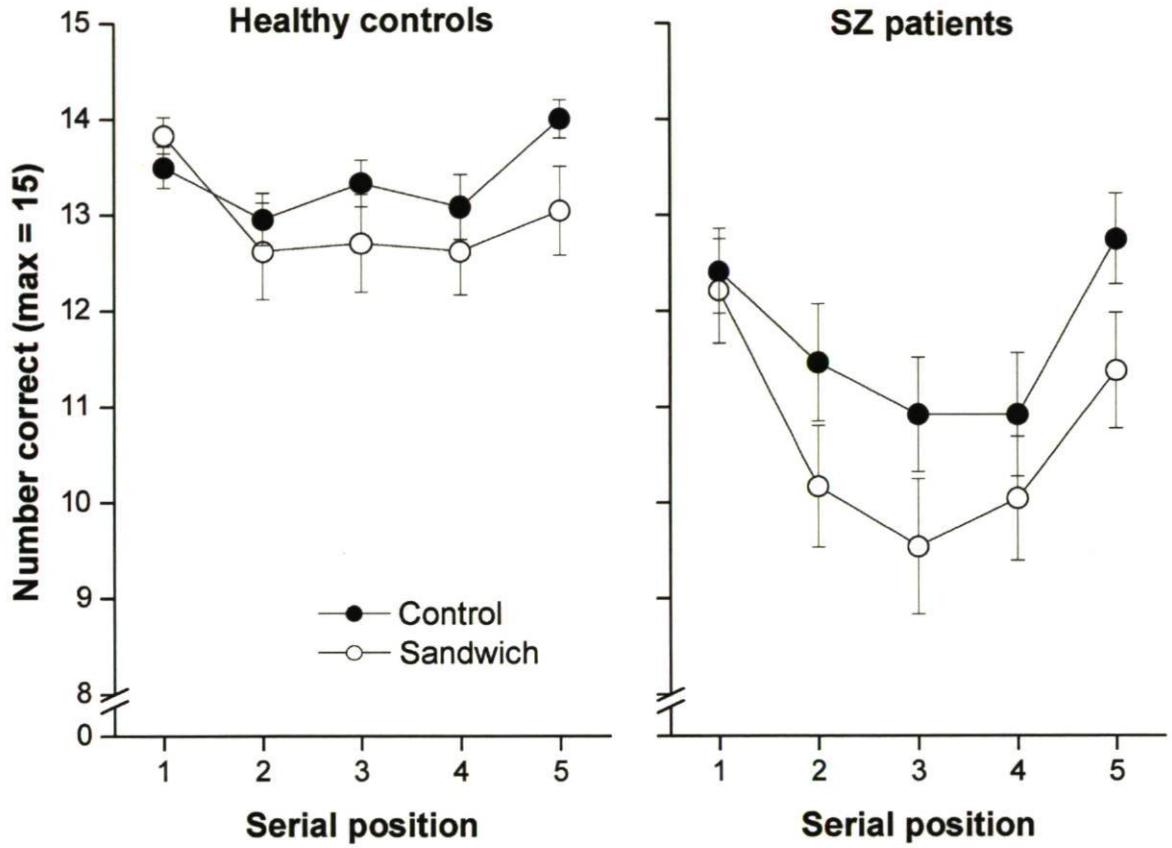


Figure 2

Chapitre 4: Évaluation de la contribution relative de la saturation et de l'attention sélective dans l'explication des déficits observés en mémoire à court terme chez les individus en début d'évolution d'une psychose et chez leurs parents non atteints.

Résumé

Les difficultés cognitives observées chez les personnes souffrant de schizophrénie (SZ) se trouvent également affectées chez leurs parents non atteints par la maladie, mais dans une moindre mesure. Selon plusieurs chercheurs, la mémoire à court terme (MCT) constitue un marqueur potentiel de la vulnérabilité à la SZ. Toutefois, les processus cognitifs sous-tendant le déficit en MCT demeurent incompris (Lee & Park, 2005). L'objectif de la présente étude consiste à identifier les processus en jeu dans la manifestation des altérations mnésiques en utilisant le paradigme de l'effet sandwich (Hitch, 1975; Tremblay, Nicholls, Parmentier & Jones, 2005) dans le but de manipuler la nature de l'information à mémoriser (verbale ou spatiale), la charge mnémonique (5 ou 7 items) et la susceptibilité à la distraction (contrôle ou sandwich). Cette étude comprend quatre groupes: les personnes en début d'évolution d'une psychose ($n = 26$), leurs parents non atteints ($n = 35$) et leurs témoins respectifs. Les résultats suggèrent une atteinte générale de la MCT chez les personnes en début d'évolution d'une psychose et une capacité limitée de la MCT verbale chez les parents non atteints. L'approche orientée sur les processus adoptée ici a permis de montrer que les difficultés observées en MCT sont accompagnées d'une altération de l'attention sélective. L'organisation perceptive semble par ailleurs relativement préservée chez les personnes en début d'évolution d'une psychose.

An examination of the relative contribution of saturation and selective attention to short-term memory deficits in patients with recent-onset schizophrenia and their unaffected parents

Caroline Cellard, Andrée-Anne Lefèbvre, Michel Maziade, Marc-André Roy, & Sébastien Tremblay

Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard, F-4500, 2601 de la Canardière,
Québec, G1J 2G3, Canada

Correspondence:

Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard

Beauport, Québec, Canada

Tel. +(418) 663-5741 Ext 4763

Fax +(418) 663-9540

Email: caroline.cellard@crulrg.ulaval.ca

Abstract

Cognitive dysfunctions in patients suffering from schizophrenia (SZ) are also found in their unaffected parents though to a lesser degree. According to several researchers short-term memory (STM) is a potential marker of vulnerability to SZ. However, the cognitive processes underlying the observed STM deficits remain underspecified in SZ (Lee & Park, 2005). In the present study we wish to pinpoint those processes at play in the manifestation of STM deficits by using the paradigm of the sandwich effect (Hitch, 1975; Tremblay, Nicholls, Parmentier & Jones, 2005) in order to manipulate the nature of to-be-remembered (TBR) information (verbal vs. spatial), information load (5 vs. 7 TBR items) and distraction (control vs. sandwich). Our study is comprised of four groups: patients suffering from SZ (n=26), their unaffected parents (n=35) and their respective healthy controls. The pattern of results indicates a generalized dysfunction of STM in patients with SZ and a specific limitation of verbal STM capacity in unaffected parents. The process-oriented approach adopted here allowed us to show that dysfunctional STM is accompanied by deficits in selective attention; however, perceptual organization appears to be relatively preserved in patients with SZ.

Keywords: schizophrenia, short term memory, memory load, selective attention, unaffected relatives.

An examination of the relative contribution of saturation and selective attention to short-term memory deficits in patients with recent-onset schizophrenia and their unaffected parents.

Cognitive deficits are considered by most researchers and practitioners as a core feature of schizophrenia (SZ). This claim is supported by the accumulating evidence that cognitive deficits are present at the onset of the illness (e.g., Torrey, 2002), are relatively stable through its course (e.g., Hoff, Svetina, Shields, Stewart & DeLisi, 2005) and are also observed in an attenuated form in relatives of patients (e.g., Sitskoorn, Aleman, Ebisch, Appels, & Kahn, 2004; Snitz, Macdonald III, & Carter, 2006). Among the range of cognitive deficits usually found in SZ, short-term memory (STM) is of particular interest (Barch, 2006) due to its pivotal role in a wide range of cognitive functions and behaviours (e.g., Lashley, 1951) and its close relation with rehearsal-based learning strategies and language production (see Baddeley, Gathercole, & Papagno, 1998). Deficits of STM in patients with SZ are linked to occupational difficulties (McGurk & Meltzer, 2000) and can account for some clinical manifestations of the disease such as forgetfulness (Pantelis & Maruff, 2002), disorganization of thought (Perlstein, Carter, Noll, & Cohen, 2001) and poor problem solving (Gold, Carpenter, Randolph, Goldberg, & Weinberger, 1997). STM deficits have been observed and documented in patients with SZ (see Lee & Park, 2005) and also in their unaffected relatives (see Snitz, Macdonald III, & Carter, 2006).

A recent meta-analysis conducted by Lee and Park (2005) reviewed 124 comparative studies on STM in patients with SZ published between 1980 and 2004. The results of the meta-analysis revealed a robust deficit of moderate size (average Cohen's d of .45) in STM regardless of the nature of the TBR information, the methodological specifications of the memory tasks and the delay between presentation of the TBR information and its retrieval. However, the authors concluded that the cognitive processes underlying such STM deficits are still relatively unknown. According to Lee and Park (2005), the study of STM in SZ would greatly benefit from investigating the contribution of deficient perceptual processing and inefficient deployment of attention to STM impairments. The question remains whether observed STM deficits originate from genuine

memory impairment or from other related deficiencies. Observations of STM deficits in SZ mainly come from the use of classical neuropsychological tasks derived from the psychometric tradition (e.g. Spatial span, Digit span). The main objective of most neuropsychological tests is to detect STM deficits rather than pinpoint the source of these deficits (see van der Linden, Meulemans, Belleville, & Collette, 2000). Knight and Silverstein (2001) strongly recommend using a process-oriented methodology as a strategy to identify the key cognitive processes at the basis of observed STM deficits. They describe this approach as a "... strategy [that] uses well-established models from cognitive psychology to predict specific theory-driven patterns of performance within and across tasks that should be found when specific stages of processing function either adequately or inadequately." (2001, p.17). Along these lines, MacDonald III and Carter (2002) argue that cognitive experimental psychology is a privileged approach to adopt in the investigation of cognition in SZ.

STM in normal cognition

Prior to reviewing information gathered regarding STM in SZ from a process-oriented approach, it may be useful to review the literature in cognitive experimental psychology about the functioning of STM in normal cognition (see Barch, 2006). STM can be defined as the temporary on-line maintenance and manipulation of information (e.g., Baddeley, 2003; Miyake & Shah, 1999; Nairne, 2003)¹. STM capacity is limited and its restriction is often expressed in terms of the mere number of to-be-remembered (TBR) items (Miller, 1956; Cowan, 2001). Capacity can vary as a function of the level of the complexity (Xu & Chun, 2006) and the nature – verbal (e.g., words or digits) or spatial (e.g., localization) – of the TBR information (e.g., Smith, Jonides, & Koeppel, 1996). Also, it is important to take into account that the efficient deployment of attention is assumed to be crucial to the encoding of TBR items (Awh & Jonides, 2001; Awh, Vogel, & Oh, 2006) and contributes to the active maintenance of representations in STM (e.g., Zimmer, Speiser, & Seidler, 2003).

Capacity and attentional selectivity in SZ

Investigating the interaction of selective attention and STM capacity is key to further understand the mechanisms at play in STM in SZ. There is evidence from serial recall performance that the magnitude of the observed STM deficit is related to the memory load or degree of saturation (see Manoach, 2003, for a discussion). For example, there is no difference in recall performance between SZ patients and healthy controls for TBR sequences of three items while sequences of five items lead to a significant difference on the same task (e.g., Dreher et al., 2001). A number of researchers suggest that deficits in serial recall are the by-product of saturation in STM processing (see, e.g., Elvevåg, Fisher, & Goldberg, 2002). Based on a review of neuroimaging data on the activity of the dorsolateral regions of the prefrontal cortex (DLPFC) during a memory task, Manoach (2003) suggests that STM capacity of patients with SZ is below that of healthy controls. However, as pointed out by the same author, the role of attention in the latter relationship cannot be ruled out.

That STM capacity can be modulated by the level of attention devoted to the memory task is not new. The attentional process of selecting TBR information from distractors or to-be-ignored (TBI) stimuli has been shown to interact with memory load (e.g., Goldberg, Patterson, Taquu, & Wilder, 1998; Oltmanns & Neale 1975) and even to act as a catalyst in the emergence of memory deficits in SZ (see Luck & Gold, in press, for a discussion). The interaction of STM and selective attention is usually investigated by testing the ability to remember series of items over the short term in the presence of distraction. This paradigm is often referred to as the Digit Span Distractibility test (DSDT). The observed dysfunction in selective attention is characteristic of chronic SZ patients and is reflected by their inability to focus consistently on relevant stimuli and to filter out irrelevant stimuli (e.g., Corrigan & Green, 1991; Harvey & Pedley, 1989; Oltmanns, 1978; Rund, 1989). There is evidence that processing of spatial information in STM is also modulated by selective attention. Indeed, using a spatial analog of the DSDT, Cellard, Tremblay, Lehoux, & Roy (2007) found that the processing of spatial-temporal information was affected in patients with recent-onset SZ and that this deficit was more pronounced in the presence of distraction.

To our knowledge, there is limited work on the following issues regarding STM deficits in SZ: 1) the relative contribution of STM capacity and selective attention; 2) their specificity to verbal vs. spatial domains; 3) their presence in recent onset cases, who are less likely than chronic cases to be affected by various sources of sampling biases. One objective of the current study is to address these key issues within the same experimental design. Also, the process-oriented methodology which allows to identify the relative contribution of various mechanisms to STM deficits in SZ patients may be used to address the recent claim that STM dysfunction may be an effective endophenotype for SZ (see Gur et al., 2007). This claim is based on findings of STM deficits in unaffected relatives of SZ patients (Sitskoorn et al., 2004; Snitz et al., 2006). Several lines of evidence suggest that STM deficits are present when there are increasing demands in both the verbal (e.g., Conklin, Curtis, Katsanis, & Iacono, 2000; Conklin, Curtis, Calkins, & Iacono, 2005) and the spatial domains (e.g., Tuulio-Henriksson et al., 2003). There is very little work on the processing requirements contributing to the STM deficit in unaffected relatives. The use of more targeted cognitive experimental tasks can greatly benefit the assessment of specific and sensitive cognitive endophenotypes in SZ (Lefèbvre, Cellard, Tremblay, & Roy, 2006; see also MacDonald III & Carter, 2002). The inclusion of unaffected relatives also serves as a control for the potential effect of the disease on cognition (symptoms, chronicity). Indeed, this group shares some of the genetics diathesis of the disease without presenting the clinical manifestations and the confusing factors (Conklin et al., 2005).

Current study

We propose a systematic examination of the interplay between STM and selective attention by measuring the capacity to memorize a series of either verbal or spatial items, in the presence or the absence of distraction, for sequences of five and seven TBR items. We employ the DSDT procedure - also known as the sandwich paradigm (Hitch, 1975) - initially developed in cognitive psychology to investigate the impact of verbal distraction in STM. The primary task is one of serial recall whereby a sequence of TBR items must be recalled according to their order of presentation. In the healthy control population, the presentation of irrelevant stimuli between each TBR item typically causes a moderate increase of 5 to 10% of serial recall errors (Hitch, 1975; Baddeley, Papagno, & Andrade,

1993) whereas in patients with SZ recall is disrupted to a much greater extent (up to 46%; see Spring, Weinstein, Freeman, & Thompson, 1991). This procedure has an analog in the spatial domain (Tremblay et al., 2005) and a similar pattern of results was obtained for patients with SZ (see Cellard et al., 2007). The sandwich paradigm is best suited for testing in a systematic and simultaneous manner the relative contribution of saturation and selective attention to verbal and spatial STM deficits. Another key and novel aspect of the current study is the extension of the proper characterization of STM deficits to unaffected parents. The selection of a recent-onset SZ sample will reduce the probability of a prevalence bias (i.e., the tendency for prevalent cases being more likely to include an over proportion of more severe cases more likely to show more severe neuropsychological deficit; Lehoux et al., 2003; Roy et al., 2003; see also Sackett, 1979).

Method

Participants

The sample included 26 males SZ patients², 26 healthy controls matched one by one to the patients for gender and age but not for education (see Resnick, 1992), 35 unaffected parents of patients with SZ (24 females, 11 males) and 35 healthy controls matched one by one to the unaffected parents for gender, age and education (see Snitz et al., 2006).

Patients were recruited from Clinique Notre-Dame des Victoires (CNDV), a psychiatric clinic providing multidimensional care to young adults with recent-onset psychosis. The SZ patients' sample is a representative incidence sampling of outpatients with psychosis from the Québec City area. Patients were with a recent-onset of SZ [paranoid (n=15), undifferentiated (n=6), disorganized (n=1)] or of a SZ Spectrum Psychotic Disorder (SZ SPD) [(schizophreniform disorder (n=3) and delusional disorder (n=1)] and fulfilled Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994) criteria. The average length of illness was 37.5 months, with an average of 2 psychiatric hospitalizations. The clinical symptoms were assessed by one of the treating psychiatrists (RHB, MAR and SL) using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay, Fiszbein, & Opler, 1987). The mean total PANSS score was 58.9 (s.d. = 18.6). All patients were treated with second-generation antipsychotic

as primary medication. Among them, five were taking Olanzapine (mean dose = 19.58 mg, s.d. = 7.49), four Clozapine (mean dose³ = 433.33 mg, s.d. = 115.47), eight Quetiapine (mean dose = 828.57 mg, s.d. = 427.06) and nine Risperidone (for 4 patients, mean dose = 2.00 mg, s.d. = 0.82; for 5 patients, mean dose/two weeks = 70.00 mg, s.d. = 73.74). The mean Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS; Goldman, Skodol, & Lave, 1992) score was 61.3 (s.d. = 13.2), corresponding to the presence of some difficulties in social, professional and scholar functioning. Among the patients, 20 lived with their parents and 6 lived in an apartment.

If a patient accepted to participate in this study, a research assistant contacted his parents with his consent to explain the research protocol. If at least one parent accepted to participate, the patient and his parents were included in the study. Healthy controls were recruited from community using advertisement in local newspapers, dental and medical offices. Both healthy controls and unaffected parents were interviewed using the Structured Clinical Interview for DSM- IV (SCID) for axis I and axis II disorders.

Exclusion criteria for all participants were: i) history of alcohol or substance abuse / dependence in the six months preceding the study; ii) neurological illness; iii) head injury with a loss of consciousness longer than five minutes; iv) benzodiazepine medication on a regular basis; v) Intelligence quotient (IQ) lower than 70; vi) age less than 18 or greater than 60 years. In addition, healthy controls and parents were excluded if they presented with any psychotic or bipolar disorder or any axis II (cluster A) diagnosis. Moreover, healthy controls were excluded if they reported such a diagnosis in any of their first-degree relatives. Since one of our exclusion criteria was having an IQ below 70, we evaluated the IQ with a dyad of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III; Wechsler, 1997), Vocabulary and Block Design (Jeyakumar, Warriner, Raval, & Ahmad, 2004), which is known to overestimate the IQ (Ringe, Saine, Lacritz, Hynan, & Cullum, 2002). The protocol was accepted by the local ethics committee. All participants provided written informed consent after a detailed description of the protocol and received a small financial compensation to take part in this experiment.

STM tasks

The experimental task was developed using E-Prime software and a PC type computer with a resolution of 640 X 480 pixels was used to run the task. The task included four test blocks whose order was counterbalanced between participants. In each test block, sequences of stimuli were presented successively, and after each sequence, participants were asked to recall the stimuli in their original order of presentation. Sequences varied regarding the number of stimuli presented (five or seven) and the type of stimuli (verbal or spatial), for a total of four test blocks. The verbal stimuli were digits from one to nine, and the spatial stimuli were selected among a set of nine predetermined locations. Within each sequence, the five or seven TBR stimuli were selected randomly, with the only constraint that the same stimulus could not be presented twice within the same sequence.

In the verbal conditions, the TBR stimuli were presented auditorily through headphones. These stimuli were recorded in a monotone female voice with a resolution of 16 bits at a sampling rate of 48 KHz using the software Sound Forge. After each sequence, participants were asked to write down the sequences, from left to right, on the response sheet with respect of the order of presentation. If participants could not remember one of the digits, they were instructed to leave an empty space on the response sheet.

For the spatial sequences, the TBR stimuli were presented on predetermined locations highlighted by the appearance of black dots of 16 pixels in diameter presented sequentially inside a white window of 450 X 400 pixels. All the nine locations were separated by at least 104 pixels. After each TBR stimuli had been sequentially presented, the white window remained on the screen. Participants had to recall the sequence by clicking in the window. A response was considered correct if the mouse-click fell in the acceptance area, that is, 52 pixels (see also Guérard, Hughes, & Tremblay, 2008). This value was used as the radius for the acceptance area and was determined by the coordinates of the TBR. There was no overlap between two dots within a sequence. During recall, a question mark and a thermometer were presented on the right side of the white window, and the participants were instructed to click on the question mark whenever they could not remember one of the locations in the sequence. The thermometer served to indicate the number of locations that had been previously entered by participants for that trial.

Distraction

Within each block, half of the sequences were presented as previously described, and half of the trials incorporated TBI stimulus – that is, the sandwich condition. The sequences always started with a TBR stimulus, and under the distracting condition, ended with a TBI stimulus. The TBI stimulus differed from those of the TBR in terms of their physical characteristics (Oltmanns & Neale, 1975; Tremblay et al., 2005). For the verbal blocks, the TBI stimuli consisted of digits between one and nine but this time read by a male voice. For the spatial blocks, the TBI stimulus was a blue square of 30 X 30 pixels that appeared in the same locations that were highlighted with the black dots (TBR) (see Figure 1).

The rate of presentation was the same (i.e. a stimulus every 1.2 second) for the verbal and the spatial sequences. For the control conditions (i.e. without distraction), each stimulus was presented for 750 ms (ON) with an interstimulus interval of 1250 ms (OFF). For the sandwich condition (i.e. with distraction), the same timing between TBR items was adopted but with the addition of a TBI item (on for 750 ms) presented 250 ms after the offset of each TBR item. Thus, the interstimulus interval was distributed such that there was a silence in verbal condition and a blank screen in spatial condition for 250 ms before and after the TBI stimulus.

Experimental design

This study employed a mixed design with Group (patients or healthy controls, parents or healthy controls) as a between-subject variable and Memory set-size (five or seven items), Type of information (verbal or spatial) and Distraction (control condition or sandwich condition) as within subject variables. The term Memory set-size refers to the manipulation of the memory load. TBR sequences were the same across participants but their order were randomized. The order of presentation of the four test blocks (sequences of five and seven items in verbal and sequences of five and seven items in spatial) was determined according to a Latin square. Each test block included four practice trials (two trials for the control condition and two trials for the sandwich condition) and 24

experimental trials (12 for the control condition and 12 for the sandwich condition). On the whole, the experiment included 16 practice trials and 96 experimental trials.

Procedure

Before beginning each test block, instructions presented on the screen instructed participants that the stimuli had to be recalled in the right order. Participants pressed the space bar to begin each trial and were aware that he had to ignore the irrelevant stimuli during the sandwich condition trials. No feedback was given on the participant's performance. The experiment lasted approximately 45 minutes.

Results

Socio-demographic variables

The socio-demographic variables are presented in Table 1. Patients and their matched healthy controls did not significantly differ in terms of age or gender, but differences were observed for estimated IQ and education level. For parents and their healthy controls, there was no significant difference in age, education, gender or IQ.

Statistical method for the experiment task

The following plan of analyses was used to compare SZ patients and unaffected parents with their matched healthy controls. First, participants' responses were scored according to a strict serial recall criterion, meaning that an item was counted correct only if it was recalled in the correct position. Second, a proportion of correct response was calculated for each participant according to each factor, namely, the Memory set-size (sequences of five and seven TBR), the Type of information (verbal and spatial) and Distraction (control condition, sandwich condition). Eight factors were then derived for each participant. Third, these proportions of correct responses were compared between the patients with SZ and their matched controls and between the parents and their matched controls as depicted in Figure 2.

A visual inspection of the reported proportion of correct responses suggests that the overall level of recall of SZ patients was poorer than that of healthy controls. This pattern

of generalized dysfunction was not observed in unaffected parents in comparison with their healthy controls (see also Figure 3 for Cohen's d). The results seem to differ as a function of type of TBR information (verbal, spatial) in patients with SZ as well as in their unaffected parents. A more formal comparison was based on a mixed ANOVA that was performed on the proportion of correct response with Memory set-size (sequences of five vs. seven), Type of information (verbal vs. spatial) and Distraction (control vs. sandwich) as within-subjects variables and Group as a between-subjects variable. The results of the ANOVA are reported in Table 2 for patients with SZ in comparison with their matched healthy controls and in Table 3 for the comparison of parents with their matched healthy controls. A Greenhouse-Geisser correction was used for adjusted values when the assumption of sphericity was not met for ANOVAs. The analyses were computed with an alpha level of .05. We decomposed the significant interactions by carrying out simple main effects analyses using planned comparisons given the a priori nature of predictions with regards to differences across groups. Effect sizes are reported for such comparisons. Levene's test was used when the assumption of equality of variance was not met for independent t tests.

Patients compared to their matched healthy controls

Main effects

The main effect of Group was significant which reflects that the level of recall performance of SZ patients was lower than that of healthy controls. The main effect of Memory set-size was also significant, reflecting that the proportion of correct responses was higher for sequences of five items than for sequences of seven items. In addition, the main effect of Type of information was significant, which reflects that the proportion of correct responses was superior for verbal information than for spatial information. The main effect of Distraction was also significant, revealing that the proportion of correct responses was affected by the mere presence of distraction – that is, the sandwich effect (Tremblay et al., 2005; Hitch, 1975).

Interactions

The two-way interactions Memory set-size X Group and Distraction X Group were significant, whereas the interaction Type of information X Group was not significant. These two-way interactions were not decomposed since three-way interactions were significant save that of Memory set-size X Distraction X Group. The highest order interaction, that is the four-way interaction Memory set-size X Type of information X Distraction X Group, was not significant. Thus, the following two paragraphs provide the decomposition of the two significant three-way interactions.

The three-way interaction of Memory set-size X Type of information X Group interaction was significant. After visual inspection of the data, we chose to decompose the interaction as a function of Type of information. That decomposition showed that the interaction Memory set-size X Group was significant for verbal information only. Then, for verbal information only, we further decomposed the significant Memory set-size X Group Interaction by carrying out simple main effect tests to investigate the effect of Memory set-size in each Group. The effect of Group was evaluated for each Memory set-size. Patients were significantly impaired compared to the healthy controls both for the low Memory set-size (*Cohen's d* = 1.18) and for the high Memory set-size (*Cohen's d* = 1.14). This impairment was of greater magnitude for high memory set-size (difference between the means for the two groups = .2131) than for the low memory set-size (difference between the means for the two groups = .1096). So, there is a greater mean difference between the groups for the high memory set-size but also a greater variability. However, the greater mean difference for memory set-size of five items could be explained by a performance near ceiling for the healthy controls. Nonetheless, the effect of Memory set-size was significant both in patients with SZ (*Cohen's d* = 1.60) and in healthy controls (*Cohen's d* = 1.25).

The three-way interaction Type of information X Distraction X Group was also significant. According to the visual inspection of the data, we decided again to decompose the interaction as a function of Type of information. For spatial information, the interaction Distraction X Group was not significant, reflecting that the effect of distraction was not of a greater magnitude in one group. For verbal information, the interaction Distraction X Group was significant. We then decomposed this two-way interaction for verbal

information by carrying out simple main effects to evaluate the interplay of distraction between groups and within groups. Without distraction, the proportion of correct responses for patients with SZ was poorer than that of healthy controls (*Cohen's d* = 1.03). The mere presence of distraction was also of a greater magnitude in patients suffering of SZ (*Cohen's d* = 1.33). The impact of distraction was present in both groups, that is, for SZ patients (*Cohen's d* = 1.64) as well as for the healthy controls (*Cohen's d* = 1.18). Taken together, these results reflect that the effect of distraction is only present for verbal information and this susceptibility to interference is greater in patients with SZ.

Parents in comparison with their matched healthy controls

Main effects

The overall performance in recall of parents and healthy controls did not significantly differ since the main effect of Group was not significant. The main effect of Memory set-size, Type of information and Distraction were significant. The theoretical interpretation of those main effects is the same than the one mentioned earlier for the SZ patients compared to their healthy controls (see the previous section entitled *Main effects*).

Interactions

The following interactions were not significant: interaction Memory set-size X Group, Type of information X Group and Distraction X Group. As for the analyses with the SZ patients, the highest-order interaction was not significant. We then considered the three-way interactions. Unlike what was observed in SZ patients compared to their matched controls, the Type of information X Distraction X Group interaction was not significant. Finally, the Memory set-size X Distraction X Group interaction was not significant.

As was the case for SZ patients, the three-way interaction Memory set-size X Type of information X Group was significant. This interaction was decomposed as a function of the Type of information, as for the patients. For spatial information, the interaction Memory set-size X Group was not significant. However, for verbal information, the interaction Memory set-size X Group was significant. This pattern of results was the same than that observed in patients with SZ compared to their healthy controls. Hence, we

decomposed this interaction by carrying out additional *t* tests. The effect of Memory set-size was present in parents (*Cohen's d* = 1.94) and in the healthy controls (*Cohen's d* = 1.53). For a low memory set-size, the parents were not significantly impaired compared to the healthy controls (*Cohen's d* = 0.07). However, when load increased up to seven items for verbal information, the parents were significantly impaired compared to the healthy controls (*Cohen's d* = 0.49). Memory set-size has a significant effect on the memory performance; since there was a specific deficit evaluated for the high memory set-size for the parents of patients with SZ in the verbal domain.

Discussion

STM performance was systematically examined in the current study comparing recent-onset SZ patients and their unaffected parents with their respective healthy controls. Using a process-oriented approach, our experimental tasks were tailor-designed to pinpoint the cognitive mechanisms responsible for the deficits observed in STM (see Lee & Park, 2005). Three key aspects of cognition were considered in relation to their impact on STM deficits: the memory load, the nature of the TBR information (verbal, spatial), and the interplay with selective attention. The main finding was that STM performance was poorer in patients with SZ compared to their healthy controls notwithstanding variations along these three aspects whereas unaffected parents only differed from their controls in the high memory load for verbal TBR information.

Memory load and nature of TBR information

In patients with SZ, the maintenance of verbal and spatial TBR information was markedly impaired even at the low level of memory load (see also Lee & Park, 2005; Conklin et al., 2005). This result is in accordance with the hypothesis of a limited storage capacity of STM in SZ (see Dreher et al., 2001; Fraser, Park, Clark, Yohanna, & Houk 2004; Elvevåg et al., 2002). These results can be interpreted within the capacity framework of Manoach (2003). In this framework, brain activation is assumed to increase up to a point of saturation after which this activation drops off. This point of saturation would be reached much "earlier", at a very low level of memory load by SZ patients. However, the verbal domain seems to be more susceptible to memory load compared to the spatial domain. It is

still a matter of debate whether information processing is organized according to a verbal and spatial division in the prefrontal cortex or the same prefrontal regions are activated for both verbal and spatial domains (see Manoach, 2003). The results of the current study may be taken to suggest that saturation in memory would differ according to the nature of the TBR item. However, further research is required to exclude the contribution of other factors such as speech planning and production to the greater deficit in processing verbal information.

In the case of the unaffected parents, their STM performance was much poorer than that of healthy controls, but only at the high memory load (seven TBR items) in the verbal domain. The sensitivity to detect vulnerability to SZ in relatives seems to be enhanced when load increases. A similar finding has been reported for other cognitive domains in comparative studies of unaffected relatives and healthy controls (see Snitz et al., 2006 for a meta-analysis) using the CPT-degraded for which sensitivity was increased with a higher perceptual load (Cohen's $d=0.54$) compared to a simpler version (Cohen's $d=0.43$). Such a sensitivity to load could be, as a cognitive process, related to genetic vulnerability and neurophysiology. The Consortium on the Genetics of SZ (COGS) consider sustained attention - with high perceptual discrimination load (CPT) - and working memory (Letter-Number Sequencing task) - with manipulation of information - as cognitive candidates that meets the criteria for endophenotypes (see Gur et al., 2007). The current study showed that STM tasks that tap only on the maintenance of information can differentiate between unaffected relatives and healthy controls (Cohen's $d=0.49$) for a relatively similar effect size and thus should also be considered as a cognitive endophenotype.

Conklin et al. (2005; see also Conkin et al., 2000) also found that STM tasks for verbal information can differentiate between parents and healthy controls when the memory load is high. However, they were not able to determine whether the spatial domain was preserved or not. The authors reported methodological limitations with the spatial span task (known as the analogous of digit span task). They suggested that performance on the spatial task could have been enhanced because of the presence of an external cue (the board) during recall - thus, *reducing* memory load - leading to a non-significant difference between relatives and healthy controls. Also, since the board is present at encoding and

recall phases, the participants could use a path configuration strategy that enables to chunk TBR items as an object (see Couture & Tremblay, 2006, for a discussion; see also Berch, Krikorian, & Huha, 1998). The spatial STM task employed in the current study does not provide external cues for recall. Indeed, a white window appears at recall rather than a matrix or a board with the highlighted localizations - which is likely to *increase* memory load. Despite this precaution at the methodological level, there was no difference between parents and healthy controls.

Deficits in the spatial domain have been reported in relatives of patient with SZ (e.g., Park, Holzman, & Goldman-Rakic, 1995). However, such deficits seem also to be dependant of the level of genetic predisposition to SZ (Saperstein et al., 2006; see also Tuulio-Henriksson et al., 2003). Nevertheless, it seems that the STM deficit is most often greater for verbal TBR information. In the meta-analysis of unaffected first-degree relatives (Snitz et al., 2006), the magnitude of the STM deficit reported was lower in the spatial domain (3 studies including spatial span forward, $d=.25$) compared to the verbal domain (11 studies including digit span forward, $d=.29$). A systematic analysis of methodological as well as sample differences across studies of spatial STM with unaffected relatives is required before concluding.

Selective attention and the potential role of perceptual organization

The interplay of STM with selective attention has been previously reported in patients with SZ using a very similar procedure to that of the sandwich paradigm, the *Digit Span Distractibility Test* (DSDT). The mere presence of distraction is known to disrupt level of recall in verbal domain in a sample of chronic patients (e.g., Corrigan & Green, 1991; Oltmanns & Neale, 1975) as well as in spatial domain with recent-onset SZ (Cellard et al., 2007). In the current study, there was no effect of distraction in the spatial domain whereas this effect was present in the verbal domain. At first glance, this result seems to be rather puzzling.

One possibility is that the absence of the significant effect of distraction in spatial domain could be explained in term of a relatively preserved perceptual organization, namely, the capacity to group stimuli into coherent object representations (see Uhlhaas &

Mishara, 2007). There is some evidence that the way stimuli are organized at the perceptual level can be determinant of memory capacity (e.g., Jones, Hughes, & Macken, 2007) and modulate the impact of interference on STM performance (Tremblay et al., 2005). In normal cognition, the way TBR stimuli are organized at the early perceptual stage seems to be determinant of their recall and can modulate the impact of interference on STM performance (e.g., Tremblay et al., 2005; see also Goldinger, Pisoni, & Logan, 1991). For example, the deleterious “sandwich” effect in the spatial domain can be abolished when the physical characteristics of the to-be-ignored (TBI) stimuli are very distinct from those of the TBR (Tremblay et al., 2005). Indeed, spatial serial recall was affected by the interpolation of irrelevant material - that is, the sandwich effect - only when the irrelevant material (black dot in the center of the screen) was similar to the TBR stimuli (black dot at different localization but not in the centre) (Tremblay et al., 2005, Experiment 1). However, the sandwich effect was abolished when the irrelevant material was distinct in color and shape (blue square) from the TBR stimuli (Tremblay et al., 2005, Experiment 2). In the current study, one could argue that patients with SZ and the unaffected parents were not affected by the TBI stimuli because of their distinctiveness (blue square). This suggests that perceptual organization in the spatial domain could be preserved in patients with SZ because they benefit, like healthy controls, of this physical change. In line with this result, Silverstein, Osborn, West, and Knight (1998) showed that patients with SZ showed intact perceptual organization in visual domain in the so-called suffix paradigm - that is, the loss of recency effect caused by a superfluous end-of-list item (e.g., Morton, Crowder, & Prussin, 1971; see also Parmentier, Tremblay & Jones, 2004). They found that when relevant stimuli are salient or easily grouped apart from the TBI suffix, suffix effect was reduced in patients with SZ and healthy controls.

With regards to the verbal domain, we reproduced previous findings of a greater susceptibility to distraction in SZ. The presence of TBI items was disruptive of recall for all groups but this effect was much greater in patients with SZ. This result can be explained by a dysfunction of selective attention. In a healthy control population, a major change in voice (e.g., Watkins & Sechler, 1989, Experiment 4) and pitch differences (see Nicholls & Jones, 2002) between TBI and TBR items can significantly reduce disruption of serial recall. One could argue that the deficit in selective attention in the verbal domain could be

attenuated by increasing the pitch difference between TBR and TBI items. Thus, making TBI and TBR verbal items more distinct would have diminished the effect of distraction (see Bloom, 2006) as was the case with the blue square (TBI) and black dots (TBR) in the spatial domain.

Uhlhaas and Silverstein (2005) reviewed 33 studies investigating perceptual organization in patients with SZ. The majority of studies found a deficit in perceptual organization in SZ whereas few studies failed to find that deficiency. Methodological issues and clinical characteristics of the sample could account for these mixed results. First, the deficiency is usually observed when stimuli have few configural properties and when the task requires top-down influences. Second, the deficit in perceptual organization in SZ is mainly present in cohort characterized by a poor functioning, disorganization symptoms and poor outcome. It is therefore worth taking into account the interplay of the perceptual organization of TBR information with STM and selective attention in the examination of STM deficits observed in patients suffering from SZ. The issue of the modulating role of perceptual organization in STM and whether patients with SZ can benefit from this effect remains to be further investigated.

Conclusion

The process-oriented approach adopted here allowed us to distinguish between relatively preserved – perceptual organization in spatial domain – and deficient processes – STM capacity and selective attention – in SZ. This study provides further evidence that STM is markedly affected in SZ and that this deficiency is also present in their unaffected parents when TBR items are verbal and the memory load is high. This specific deficiency could reflect inherited diathesis of SZ. Since selective attention was only deficient in patients with SZ, one could put forth that this deficit is the by-product of confounding factors related to the disease or its treatment. However, despite the fact that medication and repeated hospitalizations can mediate cognitive processing in patients with SZ, such factors are very unlikely to account for deficits observed in the current study. Indeed, our sample included patients taking only second-generation antipsychotic - known to mildly enhance cognition in SZ (see Woodward, Purdon, Meltzer, & Zald, 2005, for a meta-analysis) – and with a recent-onset of the illness (see Braw et al., 2008). Nevertheless, some other process

related to the experience of psychosis or environmental aspects may contribute to the global pattern of deficits in patients with SZ (see Heinrichs, 2005). The pattern of results of the current study sheds some light on the processes involved in the manifestation of deficits associated with SZ (e.g., domain or process specific) and may serve to provide useful targets for other types of research (e.g., functional neuroimaging, genetic epidemiology) that seek to unravel the pathophysiology of SZ. The potential of STM saturation as a genetic marker of SZ is a promising research avenue to pursue.

Acknowledgements

Caroline Cellard receives support from the Fonds de la recherche en santé du Québec. This work was supported by operating grant from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada to Sébastien Tremblay. This work was also supported by operating grant from Canadian Institutes of Health Research and by a scientist award from the Fonds de la recherche en santé du Québec to Marc-André Roy. We thank Amélie Achim for critical reading of an earlier draft. We are also grateful to Rosée Bruneau-Bhérier and Hélène Marcaurrelle for their help in collecting the data. Correspondence can be address to Caroline Cellard, Pavillon Félix-Antoine-Savard 2325 rue des Bibliothèques, Québec City (Québec), Canada, G1V 0A6. Email can be sent to caroline.cellard@crulrg.ulaval.ca.

References

- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)*. Washington, DC: Author.
- Awh, E., & Jonides, J. (2001). Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 5(3), 119-126.
- Awh, E., Vogel, E. K., & Oh, S. H. (2006). Interactions between attention and working memory. *Neuroscience*, 139(1), 201-208.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature reviews. Neuroscience*, 4(10), 829-839.
- Baddeley, A., Gathercole, S., & Papagno, C. (1998). The phonological loop as a language learning device. *Psychological Review*, 105(1), 158-173.
- Baddeley, A., & Hitch, G. (1974). Working memory. In G. H. B. (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol. 8, pp. 47-89). New York: Academic Press.
- Baddeley, A., Papagno, C., & Andrade, J. (1993). The sandwich effect: The role of attentional factors in serial recall. *Journal of Experimental Psychology: Learning, memory and cognition*, 19(4), 862-870.
- Barch, D. M. (2006). What can research on schizophrenia tell us about the cognitive neuroscience of working memory? *Neuroscience*, 139(1), 73-84.
- Berch, D. B., Krikorian, R., & Huha, E. M. (1998). The Corsi block-tapping task: methodological and theoretical considerations. *Brain and Cognition*, 38(3), 317-338.
- Bloom, L. C. (2006). Two-component theory of the suffix effect: contrary evidence. *Memory & Cognition*, 34(3), 648-667.
- Braw, Y., Bloch, Y., Mendelovich, S., Ratzoni, G., Gal, G., Harari, H., Tripto, A., Levkovitz, Y. (2008). Cognition in young schizophrenia outpatients: comparison of first-episode with multiepisode patients. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), 544-554.
- Cellard, C., Tremblay, S., Lehoux, C., & Roy, M. A. (2007). Processing spatial-temporal information in recent-onset schizophrenia: the study of short-term memory and its susceptibility to distraction. *Brain and Cognition*, 64(3), 201-207.
- Conklin, H. M., Curtis, C. E., Calkins, M. E., & Iacono, W. G. (2005). Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: Cognitive functioning shedding light on etiology. *Neuropsychologia*, 43(6), 930-942.
- Conklin, H. M., Curtis, C. E., Katsanis, J., & Iacono, W. G. (2000). Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence from the digit span task. *The American Journal of Psychiatry*, 157(2), 275-277.
- Corrigan, P. W., & Green, M. F. (1991). Signal detection analysis of short-term recall in schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 179(8), 495-498.
- Couture, M., & Tremblay, S. (2006). Exploring the characteristics of the visuospatial Hebb repetition effect. *Memory & Cognition*, 34(8), 1720-1729.
- Cowan, N. (2001). The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *The Behavioral and Brain Sciences*, 24(1), 87-114; discussion 114-185.

- 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.
- Elvevåg, B., Fisher, J. E., & Goldberg, T. E. (2002). Probed recall for serial order deficits in short-term memory in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, *59*(2-3), 127-135.
- Fraser, D., Park, S., Clark, G., Yohanna, D., & Houk, J. C. (2004). Spatial serial order processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *70*(2-3), 203-213.
- Gold, J. M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (1997). Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *54*(2), 159-165.
- Gold, J. M., Wilk, C. M., McMahon, R. P., Buchanan, R. W., & Luck, S. J. (2003). Working memory for visual features and conjunctions in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *112*(1), 61-71.
- Goldberg, T. E., Patterson, K. J., Taqqu, Y., & Wilder, K. (1998). Capacity limitations in short-term memory in schizophrenia: tests of competing hypotheses. *Psychological Medicine*, *28*(3), 665-673.
- Goldinger, S. D., Pisoni, D. B., & Logan, J. S. (1991). On the nature of talker variability effects on recall of spoken word lists. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *17*(1), 152-162.
- Goldman, H. H., Skodol, A. E., & Lave, T. R. (1992). Revising axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning. *The American Journal of Psychiatry*, *149*(9), 1148-1156.
- Guerard, K., Hughes, R. W., & Tremblay, S. (2008). An isolation effect in serial memory for spatial information. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *61*(5), 752-762.
- 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*(1), 49-68.
- Harvey, P. D., & Pedley, M. (1989). Auditory and visual distractibility in schizophrenia. Clinical and medication status correlations. *Schizophrenia Research*, *2*(3), 295-300.
- Heinrichs, R. W. (2005). The primacy of cognition in schizophrenia. *American Psychologist*, *60*(3), 229-242.
- Hitch, G. J. (1975). The role of attention in visual and auditory suffix effects. *Memory and Cognition*, *3*(5), 501-505.
- 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.
- 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*, *Vol 64*(1), 71-87.
- Jones, D., Farrand, P., Stuart, G., & Morris, N. (1995). Functional equivalence of verbal and spatial information in serial short-term memory. *Journal of experimental psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *21*(4), 1008-1018.

- Jones, D., Hughes, R. W., & Macken, W. J. (2007). Commentary on Baddeley and Larsen (2007). The phonological store abandoned. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *60*(4), 505-511; discussion 512-518.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *13*(2), 261-276.
- Knight, R. A., & Silverstein, S. M. (1998). The role of cognitive psychology in guiding research on cognitive deficits in schizophrenia: A process-oriented approach. In M. F. Lenzenweger & R. H. Dworkin (Eds.), *Origins and development of schizophrenia: Advances in experimental psychopathology* (pp. 247-295). Washington, DC: American Psychological Association.
- Knight, R. A., & Silverstein, S. M. (2001). A process-oriented approach for averting confounds resulting from general performance deficiencies in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *110*(1), 15-30.
- Lashley, K. S. (1951). The problem of serial order in behavior. In L. A. Jeffres (Ed.), *Cerebral Mechanisms in Behavior* (pp. 112-136). New York: Wiley.
- Lee, J., & Park, S. (2005). Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, *114*(4), 599-611.
- 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.
- Leung, A., & Chue, P. (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta psychiatrica Scandinavica*, *401*, 3-38.
- Luck, S. J., & Gold, J. M. (in press). The construct of attention in schizophrenia. *Biol Psychiatry*.
- MacDonald III, 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.
- Manoach, D. S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research*, *60*(2-3), 285-298.
- McGurk, S. R., & Meltzer, H. Y. (2000). The role of cognition in vocational functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *45*(3), 175-184.
- Miller, G. A. (1956). The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, *63*(2), 81-97.
- Miyake, A., & Shah, P. (1999). *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control*. New York, NY: Cambridge University Press.
- Morton, J., Crowder, R. G., & Prussin, H. A. (1971). Experiments with the stimulus suffix effect. *Journal of Experimental Psychology*, *91*(1), 169-190.
- Nairne, J. S. (2003). Sensory and working memory. In A. F. Healy & R. W. Proctor (Eds.), *Comprehensive handbook of psychology (vol.4: Experimental Psychology)* (pp. 423-444). New York, NY: Wiley.

- Nicholls, A. P., & Jones, D. M. (2002). The sandwich effect reassessed: effects of streaming, distraction, and modality. *Memory & Cognition*, 30(1), 81-88.
- Oltmanns, T. F. (1978). Selective attention in schizophrenic and manic psychoses: the effect of distraction on information processing. *Journal of Abnormal Psychology*, 87(2), 212-225.
- Oltmanns, T. F., & Neale, J. M. (1975). Schizophrenic performance when distractors are present: attentional deficit or differential task difficulty? *Journal of Abnormal Psychology*, 84(3), 205-209.
- Pantelis, C., & Maruff, P. (2002). The cognitive neuropsychiatric approach to investigating the neurobiology of schizophrenia and other disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(2), 655-664.
- Park, S., Holzman, P. S., & Goldman-Rakic, P. S. (1995). Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 52(10), 821-828.
- Parmentier, F. B., Tremblay, S., & Jones, D. M. (2004). Exploring the suffix effect in serial visuospatial short-term memory. *Psychonomic Bulletin & Review*, 11(2), 289-295.
- Perlstein, W. M., Carter, C. S., Noll, D. C., & Cohen, J. D. (2001). Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 158(7), 1105-1113.
- Resnick, S. M. (1992). Matching for education in studies of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 49(3), 246.
- Ringe, W. K., Saine, K. C., Lacritz, L. H., Hynan, L. S., & Cullum, C. M. (2002). Dyadic short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III. *Assessment*, 9(3), 254-260.
- Roy, M. A., Lehoux, C., Emond, C., Laplante, L., Bouchard, R. H., Everett, J., Merette, C., & Maziade, M. (2003). A pilot neuropsychological study of Kraepelinian and non-Kraepelinian schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 62(1-2), 155-163.
- Rund, B. R. (1989). Distractibility and recall capability in schizophrenics. A 4 year longitudinal study of stability in cognitive performance. *Schizophrenia Research*, 2(3), 265-275.
- Sackett, D. L. (1979). Bias in analytic research. *Journal of chronic diseases*, 32(1-2), 51-63.
- Saperstein, A. M., Fuller, R. L., Avila, M. T., Adami, H., McMahon, R. P., Thaker, G. K., & Gold, J. M. (2006). Spatial working memory as a cognitive endophenotype of schizophrenia: assessing risk for pathophysiological dysfunction. *Schizophrenia Bulletin*, 32(3), 498-506.
- Silverstein, S. M., Osborn, L. M., West, L. L., & Knight, R. A. (1998). Perceptual organisation in schizophrenia: Evidence of intact processing of configural stimuli. *Cognitive Neuropsychiatry*, 3(3), 225-235.
- 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.
- Smith, E. E., Jonides, J., & Koeppel, R. A. (1996). Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cerebral Cortex*, 6(1), 11-20.
- Snitz, B. E., Macdonald III, 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(1), 179-194.

- Spring, B., Weinstein, L., Freeman, R., & Thompson, S. (1991). Selective attention in schizophrenia. In S. R. Steinhauser & J. H. Gruzelier (Eds.), *Neuropsychology, psychophysiology, and information processing. Handbook of schizophrenia, Vol. 5* (pp. 371-396). New York, NY, US: Elsevier Science.
- Torrey, E. F. (2002). Studies of individuals with schizophrenia never treated with antipsychotic medications: a review. *Schizophrenia Research, 58*(2-3), 101-115.
- Tremblay, S., Nicholls, A. P., Parmentier, F. B., & Jones, D. M. (2005). Visual distraction and visuo-spatial memory: a sandwich effect. *Memory, 13*(3-4), 357-363.
- 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.
- Uhlhaas, P. J., & Mishara, A. L. (2007). Perceptual anomalies in schizophrenia: integrating phenomenology and cognitive neuroscience. *Schizophrenia Bulletin, 33*(1), 142-156.
- Uhlhaas, P. J., & Silverstein, S. M. (2005). Perceptual organization in schizophrenia spectrum disorders: empirical research and theoretical implications. *Psychological Bulletin, 131*(4), 618-632.
- Van der Linden, M., Meulemans, T., Belleville, S., & Collette, F. (2000). L'évaluation des troubles de la mémoire. In X. Seron & M. Van der Linden (Eds.), *Traité de Neuropsychologie Clinique* (Tome 1 pp.115-155). Marseille: Solal.
- Warnick, E. L., & Allen, D. N. (2005). Verbal and spatial working memory differences among individuals with familial and non-familial risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research, 77*(2-3), 361-362.
- Watkins, M. J., & Sechler, E. S. (1989). Adapting to an irrelevant item in an immediate recall task. *Memory & Cognition, 17*(6), 682-692.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale - Third edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Woodward, N. D., Purdon, S. E., Meltzer, H. Y., & Zald, D. H. (2005). A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology, 8*(3), 457-472.
- Xu, Y., & Chun, M. M. (2006). Dissociable neural mechanisms supporting visual short-term memory for objects. *Nature, 440*(7080), 91-95.
- Zimmer, H. D., Speiser, H. R., & Seidler, B. (2003). Spatio-temporal working-memory and short-term object-location tasks use different memory mechanisms. *Acta Psychologica, 114*, 41-65.

Figure captions

Figure 1. Schematic illustration of one trial in the sandwich condition in the spatial task (for the sequences of five items).

Figure 2. Proportion of correct responses as a function of each experimental condition for each group (panel A: schizophrenic (SZ) patients compared to their healthy controls and panel B: unaffected parents in comparison with their healthy controls). Errors bars represent 95% confidence intervals.

Figure 3. Cohen's d between the groups for all the conditions in this experiment.

Footnotes

1. "Working memory" also refers to memory over the short term. Working memory is most often associated with Baddeley's and Hitch's (1974) model and it is mainly used to place the emphasis on the "working" (manipulation) aspect of information processing in memory. We opted for the term "short-term memory" throughout this paper to represent the focus of the study on maintenance rather than manipulation and also remain theoretically neutral.
2. The sample of patients is only composed of male's recent-onset SZ, so the results could only be generalized to male population since the presence of gender differences is already known in SZ (Leung & Chue, 2000). However, the internal validity of the current study is enhanced since the generalization of results in this population is already complex because of its heterogeneous presentation.
3. Mean dose for 3 patients only.

Table 1.

Socio-demographic variables of the samples

Variable	Patients with SZ M(SD)	Controls of patients M(SD)	Parents M(SD)	Controls of parents M(SD)
Age (years)	23.81(3.42)	23.31(3.56)	53.14(4.31)	53.51(4.40)
Estimated IQ	108.81(15.29)*	121.50(8.06)*	107.08(9.96)	109.43(10.74)
Education (years)	12.69(2.46)*	15.38(1.88)*	15.14(2.91)	15.29(3.08)

* $p < .05$

Table 2.

Analysis of variance and simple main effects for the proportion of correct responses as a function of Memory set-size (five, seven), Type of information (spatial, verbal) and Distraction (control, sandwich) for patients with schizophrenia in comparison with healthy controls

Source	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>MSE</i>
Within-subjects variables			
Memory set-size (M)	1, 50	379.83***	.01
Type of information (T)	1, 50	156.45***	.04
Distraction (D)	1, 50	66.02***	.006
M x Group	1, 50	6.43*	.01
T x Group	1, 50	0.002	.04
D x Group	1, 50	9.62*	.006
M x T x Group	1, 50	4.08*	.01
Simple main effects			
M x Group in spatial	1, 50	0.34	.004
M x Group in verbal	1, 50	7.25**	.010
SZ vs HC at verbal 5	37.52	4.20***	
SZ vs HC at verbal 7	44.75	4.11***	
Verbal 7 vs verbal 5 in SZ	25	8.16***	
Verbal 7 vs verbal 5 in HC	25	6.39***	
T x D x Group			
Simple main effects			
D x Group in spatial	1, 50	0.26	.002
D x Group in verbal	1, 50	14.23***	.003
SZ vs HC at control	37.78	3.65***	
SZ vs HC at sandwich	45.03	4.72***	
Control vs sandwich in SZ	25	8.36***	
Control vs sandwich in HC	25	6.01***	
M x D x Group	1, 50	0.08	.002
M x T x D x Group	1, 50	2.24	.005
Between-subjects variable			
Group	1, 50	22.50***	.12

* $p < .05$

** $p < .01$

*** $p < .001$

Table 3.

Analysis of variance and simple main effects for the proportion of correct responses as a function of Memory set-size (five, seven), Type of information (spatial, verbal) and Distraction (control, sandwich) for parents in comparison with healthy controls

Source	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>MSE</i>
Within-subjects variables			
Memory set-size (M)	1, 68	723.56*	.01
Type of information (T)	1, 68	640.42*	.03
Distraction (D)	1, 68	118.37*	.006
M x Group	1, 68	.92	.01
T x Group	1, 68	.46	.03
D x Group	1, 68	3.01	.006
M x T x Group	1, 68	5.90*	.01
Simple main effects			
M x Group in spatial	1, 68	1.50	.006
M x Group in verbal	1, 68	6.01	.007
Parents vs HC at verbal 5	68	.55	
Parents vs HC at verbal 7	68	2.05*	
Verbal 7 vs verbal 5 in Parents	34	11.47***	
Verbal 7 vs verbal 5 in HC	34	9.02***	
T x D x Group	1, 68	.009	.005
M x D x Group	1, 68	.43	.004
M x T x D x Group	1, 68	.34	.004
Between-subjects variable			
Group	1, 68	1.77	.09

* $p < .05$

** $p < .01$

*** $p < .001$

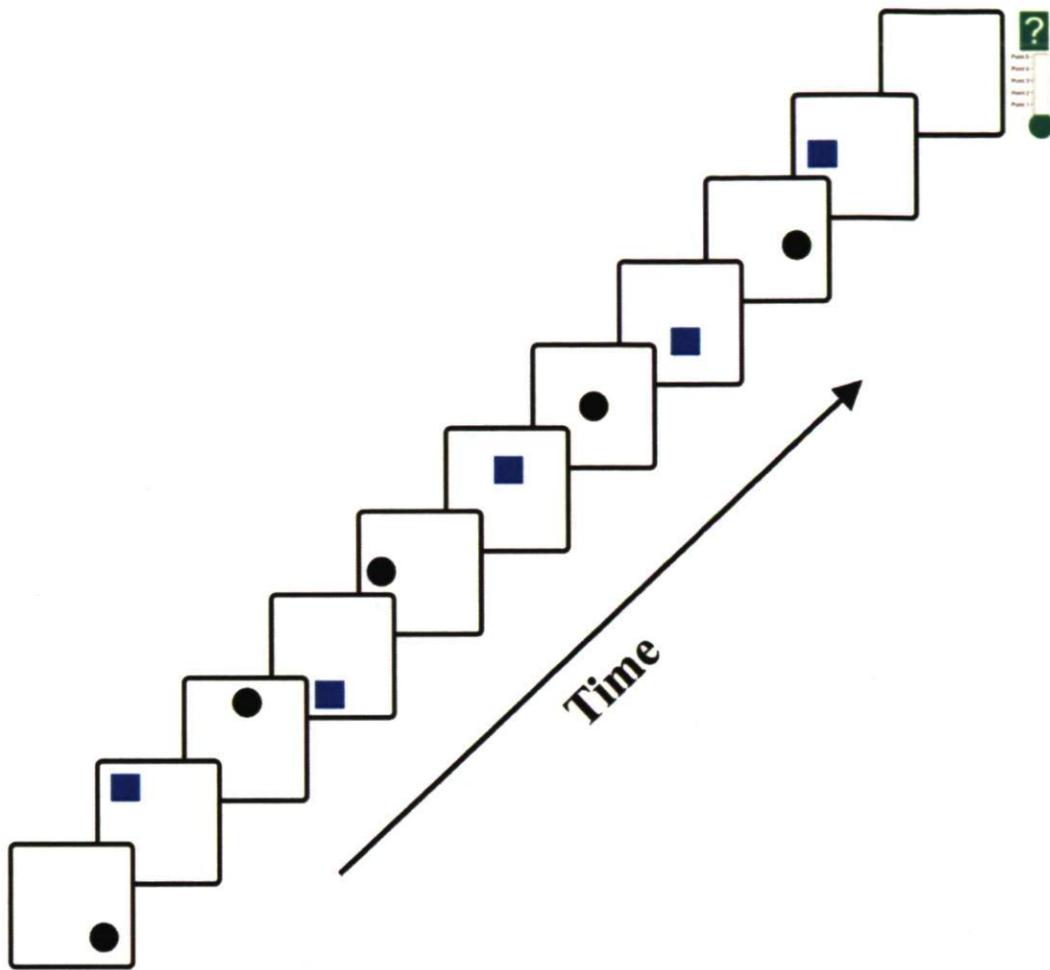


Figure 1

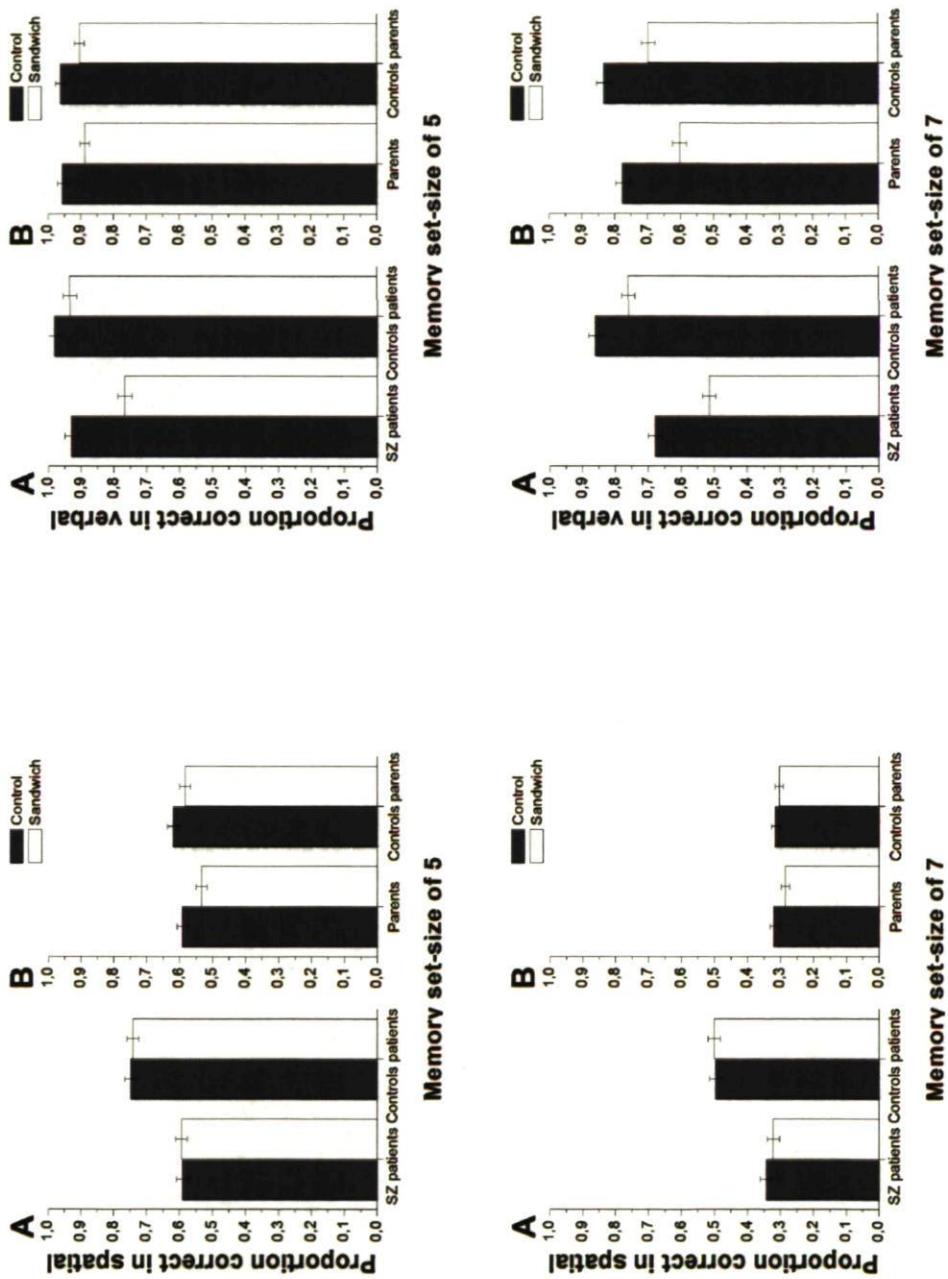


Figure 2

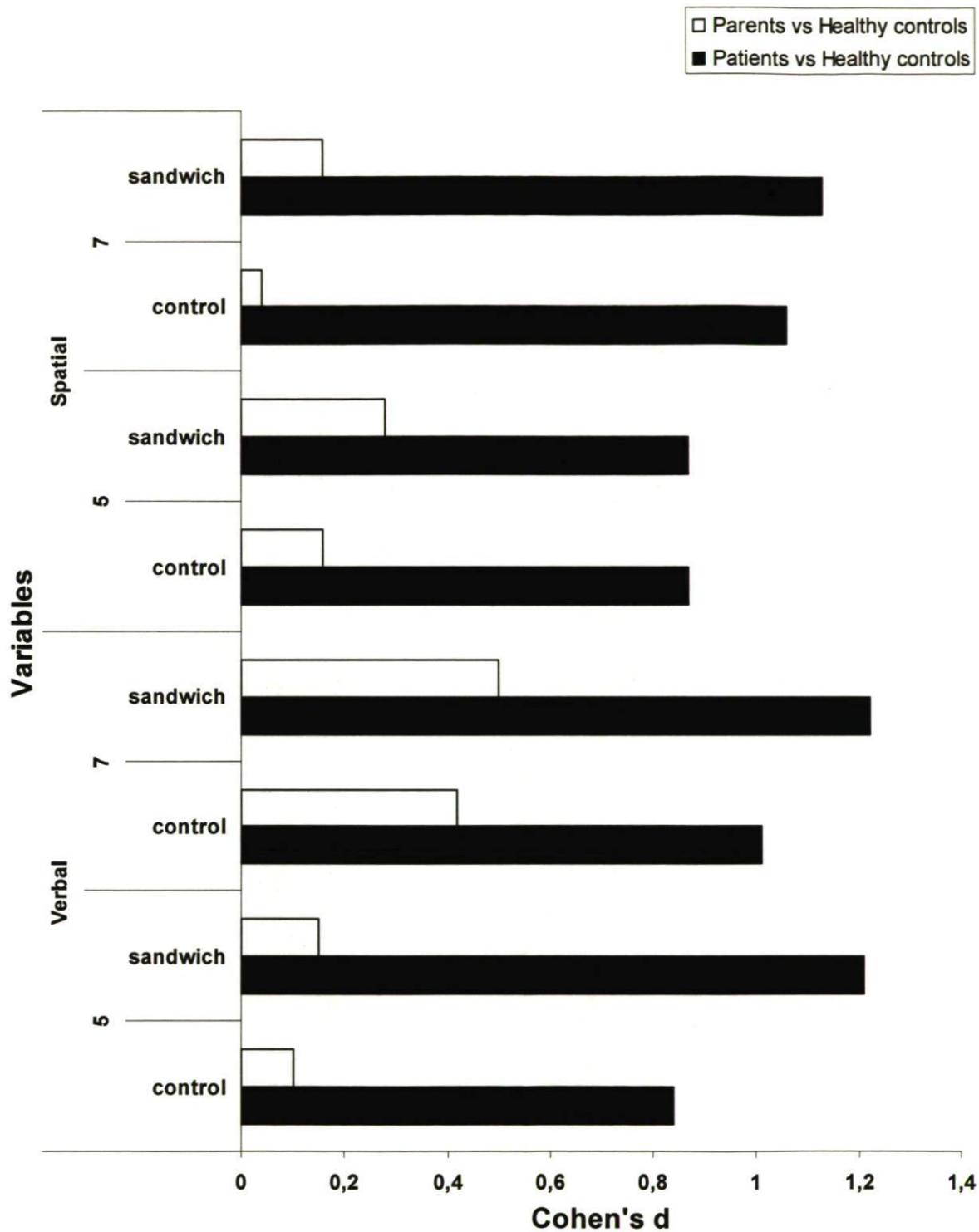


Figure 3

Chapitre 5: Examen détaillé de la nature des erreurs produites en mémoire verbale et spatiale en relation avec les symptômes cliniques des personnes en début d'évolution d'une psychose.

Résumé

Les déficits mnésiques observés chez les personnes atteintes de schizophrénie (SZ) constituent un élément clé de la symptomatologie. Afin de continuer à examiner le rôle et la nature des déficits de la mémoire dans la SZ, la nature des erreurs verbales et spatiales produites en mémoire à court terme a été étudiée. L'analyse de la relation entre ces erreurs en mémoire et les symptômes cliniques fut également évaluée à l'aide de la PANSS et de la SAPS. Vingt-sept participants en début d'évolution d'une psychose et leurs témoins appariés ont mémorisé une séquence d'items (chiffres ou localisations) dans une tâche de rappel sériel. Les résultats indiquent que le nombre d'omissions, d'intrusions et de transpositions produit peut différencier les participants SZ des témoins. Les erreurs d'intrusions et les transpositions commises dans le domaine verbal ont été associées aux symptômes négatifs de la PANSS. Les erreurs de transpositions ont été associées à des idées délirantes peu importe la nature de l'information à mémoriser. L'examen détaillé de la nature des erreurs, en particulier des transpositions, est plus informatif que l'analyse de la performance globale et fournit une cible prometteuse pour le traitement.

**Insights from the Examination of Verbal and Spatial Memory Errors in relation to
Clinical Symptoms of patients with recent-onset schizophrenia**

Caroline Cellard, Sébastien Tremblay, Andrée-Anne Lefèbvre, Louis Laplante, Amélie M.
Achim, Roch-Hugo Bouchard, & Marc-André Roy

Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard, F-4500, 2601 de la Canardière,
Québec, G1J 2G3, Canada

Correspondence:

Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard

Beauport, Québec, Canada

Tel. +(418) 663-5741 Ext 4763

Fax +(418) 663-9540

Email: caroline.cellard@crulrg.ulaval.ca

Abstract

Memory deficits in patients with schizophrenia (SZ) are considered as a key feature of the clinical manifestations of the disease. In order to further examine the role and nature of memory deficits in SZ, the pattern of errors in verbal and spatial serial recall tasks committed by SZ patients was compared to that of healthy controls. We also tested the relationship between these memory errors and clinical symptoms. Twenty-seven outpatients with recent-onset SZ and 27 matched healthy controls had to remember sequences of items (digits or localizations) in a serial recall task. Clinical symptoms were assessed with the PANSS and the SAPS. The results indicate that the number of omissions, intrusions and transpositions can differentiate patients with SZ from healthy controls. Intrusions and transpositions committed in the verbal domain were associated with the negative subscale of the PANSS. Transpositions errors were associated with delusions whether the to-be-remembered information was verbal or spatial. The examination of the pattern of errors, in particular that of transpositions, is a more informative cognitive index than the mere analysis of overall performance, and provides a promising target for treatment.

Keywords: schizophrenia, recent-onset, clinical symptoms, error types, methodological.

Insights from the Examination of Verbal and Spatial Memory Errors in relation to Clinical Symptoms of patients with recent-onset schizophrenia.

Schizophrenia (SZ) is a heterogeneous disorder characterized by cognitive dysfunctions in addition to the clinical symptoms on which the diagnosis is based (see Elvevåg & Goldberg, 2000; Harvey & Sharma, 2002; Heinrichs, 2005; Joyce & Roiser, 2007; Seaton, Goldstein, & Allen, 2001). The delineation of the relationship between cognitive deficits and clinical symptoms in SZ is instrumental to understand the pathophysiology of the illness (Bozikas, Kosmidis, Kioperlidou, & Karavatos, 2004) and can be very informative to develop a more targeted treatment of the disease (Brébion, Gorman, Malaspina, & Amador, 2005). Among the cognitive deficits commonly associated with SZ, memory over the short term¹ is of particular interest because this cognitive process is pivotal to a wide range of cognitive activities such as language, reasoning and comprehension (Baddeley, 1986) and seems to be associated with clinical manifestations of the disease, such as disorganization (Cameron, Oram, Geffen, Kavanagh, McGrath, & Geffen, 2002) and negative symptoms (Park et al., 1999). One hypothesis put forth by Frith (1992) is that symptoms could arise from a failure in cognitive processing. Therefore, a close examination of error patterns in short term recall and their relationship with clinical symptoms could shed some light on the origin of the clinical manifestations of SZ.

Serial recall is particularly well suited to examine error patterns. This task, which involves the sequential presentation of to-be-remembered (TBR) items followed by recall of the whole sequence in its original order, has been used to highlight deficits in SZ for verbal (Elvevåg, Weinberger, & Goldberg, 2001) as well as spatial (Cellard, Tremblay, Lehoux, & Roy, 2007; see also Fraser, Park, Clark, Yohanna, & Houk 2004) stimuli. Errors for this type of task can be made because of greater forgetting, internal interference, deficient inhibition processes and inability to remember the context in which an item was memorized (see Elvevåg et al., 2001). In addition, memory for items can be distinguished from memory for the order in which these TBR items were initially presented. Therefore, different error types can be measured, namely, the most common are omissions, intrusions and transpositions (e.g., Henson, 1998). Omissions are made when no response is given by

the participant for a particular serial position. Intrusion errors are committed when an item from a previously presented sequence is recalled in later sequences (intra-list intrusion) or when the item recalled is not part of the overall set of items for memory the task (extra-list intrusion)². Transposition errors are made when an item presented is recalled in a wrong serial position. Intrusions and transpositions can both be conceptualized as commissions since there is production of a false response (see Brébion et al., 2005).

There is some empirical work concerned with exploring the pattern of memory errors in SZ using the serial recall paradigm. First, Elvevåg et al. (2001) examined the pattern of verbal errors in SZ inpatients (characterized by multiple hospitalizations) using serial recall for sequences of six letters. They observed that patients made more omissions for the terminal items of the sequence compared to a group of healthy controls. However, there was no such difference between the groups for intrusion and transposition errors. Elvevåg et al. invoked a more rapid decay of information in memory for patient with SZ to account for their results. Second, Fraser et al. (2004) examined spatial information in a sample of chronic SZ patients (duration of illness = 13.8 years). They tested the impact of memory load by varying the number of TBR items using an order reconstruction task and observed that transposition errors were more frequent for the last positions of the longest sequences. They concluded that memory was characterized by saturation at a very low level of memory load. However, their task only allowed the direct observation of transposition errors, not omissions nor intrusions, as the same set of TBR locations was used for the experiment, and location markers were visible throughout the response phase. Taken together, these studies indicate that the deficit observed is related to the amount of TBR information.

In order to further the understanding of memory deficits in SZ and establish their relation with symptomatology, we wish to address the following key issues: i) Previous work included chronic samples which may be prone to various types of sampling biases and also enhance the extent of memory impairments; ii) given methodological differences across studies, it is impossible to conclude on the extent to which findings generalize across the verbal and spatial domains of information; iii) there is no report of the psychiatric symptoms in studies of serial recall in SZ. In the present study, we remedy to those

constraints by using a sample of outpatients with recent-onset SZ within a repeated-measure design to make all comparisons in a single experiment, and test the relationship between serial recall errors and clinical symptoms.

The issue of relating symptomatology and memory errors has been investigated by Brébion et al. (2005) using free recall and recognition tasks.. They suggested an association between measures of verbal memory dysfunction and schizophrenics symptoms (assessed with the PANSS, SAPS, SANS and the Hamilton Depression Rating Scale). The authors propose the existence of two so-called distinct memory systems that are differently related to the symptomatology. The first system is termed *memory efficiency* and simply refers to the production of correct responses (which is the inverse of omission errors). Memory efficiency (or omissions) is associated with depressive and negative symptoms. The other memory system is the *production of memory errors* such as intrusions (recalling an item not presented), list error (recalling an item presented previously) and false recognition of non-presented item – clinically known as the *commissions errors* (see also Frith, 1995). Positive relationships were found between intrusions errors and delusions as well as between lists errors and hallucinations. Lesser memory errors – intrusions and list errors – were associated with more negative symptoms such as lack of emotion or social interaction. In a more recent study, Brébion, David, Ohlsen, Jones and Pilowsky (2007) extended these findings to visual non-verbal memory using a picture recognition task. What Brébion et al. (2005) refer to as “memory systems” are in fact descriptions of different types of errors one can make in a memory task. In the present study, a similar classification with the addition of transposition errors is applied to serial recall performance, and the very same task is used for verbal as well as spatial information.

The current study

Our objectives were twofold. The first objective was to carry out a systematic analysis of memory errors in recent-onset SZ patients for verbal and spatial TBR information and to compare the proportion of these errors with healthy controls. Verbal stimuli consisted of digits whereas spatial stimuli were spatial localizations (see for example, Guérard & Tremblay, 2008). The second objective was to evaluate whether the various memory errors produced, if such, were associated with the clinical symptoms as

reported by Brébion et al. (2005). To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate errors patterns for serial recall of both verbal and spatial information and to assess the relationship between these memory errors and the clinical symptoms in patients with recent-onset SZ.

Method

Participants

Twenty seven outpatients with a recent-onset of SZ [paranoid (n=17), undifferentiated (n=6), disorganized (n=1)] or of a SZ Spectrum Psychotic Disorder (SPD) [(schizophreniform disorder (n=2) and delusional disorder (n=1))] took part in the current study. These disorders are the manifestations of the same underlying genetic vulnerability (see Kendler, Neale, & Walsh, 1995). The diagnosis was posed by the psychiatrist of the patient who had access to all the relevant information such as: i) direct interviews with the patient at regular follow-up appointments; ii) psychiatric records; iii) interviews conducted with family members; iv) information gathered by other members of the interdisciplinary team (see also Spitzer, 1983, for a similar procedure). They were all treated with a second-generation antipsychotic as their primary medication. Among them, seven were taking Olanzapine (mean dose = 19.6 mg, s.d. = 7.5), four Clozapine (mean dose = 433.3 mg, s.d. = 115.5), seven Quetiapine (mean dose = 828.6 mg, s.d. = 427.1) and nine Risperidone (for 5 patients, mean dose = 2.00 mg, s.d. = 0.8; for 4 patients, mean dose/two weeks = 37.5 mg, s.d. = 20.2). Patients were recruited from the *Clinique Notre-Dame des Victoires* (CNDV), a psychiatric clinic providing multidimensional care to young adults with recent-onset psychosis in Québec City.

Twenty seven healthy controls were recruited from the community using advertisement in local newspapers, dental and medical offices. Healthy controls were matched one by one to the patients for gender and age. Their participation in this study involved a clinical evaluation (Structured Clinical Interview for DSM-IV [SCID]; Spitzer, Gibbon, & Williams, 1995). In addition, they completed a questionnaire investigating axis II disorders (SCID-II-Q; Spitzer, Williams, Gibbon, & First, 1990).

Exclusion criteria for all participants were (1) history of alcohol or substance abuse / dependence in the six months preceding the study; (2) neurological illness; (3) head injury with a loss of consciousness greater than 5 minutes; (4) benzodiazepine medication on a regular basis; (5) IQ lower than 70; (6) age less than 18 or greater than 35 years old. In addition, healthy controls were excluded if they presented with any psychotic or bipolar disorder or any axis II (cluster A) diagnosis. Since one of our exclusion criteria was having an IQ below 70, we evaluated the IQ with a dyad of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III; Wechsler, 1997), Vocabulary and Block Design (Jeyakumar, Warriner, Raval & Ahmad, 2004). This protocol was accepted by the local ethics committee. Participants provided written informed consent after a detailed description of the protocol. All participants received a small financial compensation to take part in this experiment.

Clinical measures

The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay, Fiszbein & Opler, 1987), the Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS) (Andreasen, 1984) and the Schedule for deficit syndrome (SDS) (Kirkpatrick, Buchanan, McKenney, Alphas, & Carpenter, 1989) were completed by the patient's treating psychiatrist.

Memory tasks

The experimental task was developed using the E-Prime software and a PC type computer with a resolution of 640 X 480 pixels was used to run the task. The task included two test blocks which order was counterbalanced between participants. In each test block, sequences of stimuli were presented successively, and after each sequence, participants were asked to recall the stimuli in their original order of presentation. The verbal stimuli were digits from one to nine, and the spatial stimuli were selected among a set of nine predetermined locations. Within each sequence, TBR stimuli were selected randomly, with the only constraint that the same stimuli could not be presented twice within the same sequence.

In the verbal conditions, the TBR stimuli were presented auditorily through headphones. These stimuli were recorded in a monotone female voice with a resolution of

16 bits at a sampling rate of 48 KHz using the software Sound Forge. After each sequence, participants were asked to write down the sequences, from left to right, on the response sheet respecting the order of presentation. If participants could not remember one of the digits, they were instructed to leave an empty space on the response sheet.

For the spatial sequences, the TBR stimuli were presented in predetermined locations highlighted by the appearance of black dots of 16 pixels in diameter presented sequentially inside a white window of 450 X 400 pixels. The nine locations were separated by at least 104 pixels. After each TBR stimuli had been sequentially presented, the white window remained on the screen. Participants had to recall the sequence by clicking in the window. A response was considered correct if the mouse-click fell in the acceptance area, that is, 52 pixels (see also Guérard, Hughes, & Tremblay, 2008). This value was used as the radius for the acceptance area and was determined by the coordinates of the TBR item. There was no overlap between two dots within a sequence. During recall, a question mark and a thermometer were presented on the right side of the white window, and the participants were instructed to click on the question mark whenever they could not remember one of the locations in the sequence (see Figure 1). The thermometer served to indicate the number of locations that had been previously entered by participants for that trial. The rate of presentation was the same (i.e. a stimulus every 1.2 second) for the verbal and the spatial sequences. Each stimulus was presented for 750 ms (ON) with an interstimulus interval of 1250 ms (OFF). Before the beginning of each test block, instructions were presented on the screen to remind the participant that the stimuli had to be recalled in the right order. No feedback was given on the participant's performance.

Figure 1 about here

Results

Information concerning the sociodemographic and clinical data of the samples is reported in Table 1. The sample included 27 patients with recent-onset SZ (27 male) and 27

healthy controls (27 male). The groups significantly differed in terms of their level of education and estimated IQ. Since only one patient presented a Negative syndrome as assessed with the SDS, we decided to exclude that clinical scale and to focus on the negative symptoms evaluated using the PANSS. The mean score observed on the PANSS corresponds to a Clinical Global Impressions (CGI) rating of “mildly ill” (see Leucht, Kane, Kissling, Hamann, Etschel & Engel, 2005).

Table 1 about here

Statistical method

For each participant, the distribution of errors - that is, intrusion, transposition and omission (Henson, 1998) - was considered as a function of the type of information (verbal, spatial). Errors were calculated for each sequence according to a strict serial recall criterion. Whenever an error was produced, it was corrected as i) omission; ii) intra-list intrusion; iii) transposition error. For example, for verbal information, if the TBR sequence “1234567” was recalled “19375_4”, the error pattern was as follows: one omission (no response “_”), one intra-list intrusion (digit “9”), no extra-list intrusion, and two transpositions (digits “4” and “7”). For that sequence, the proportion of omissions and intrusions was the same (0.14) since the number of errors was divided by the total number of the TBR items (always seven). However, transposition errors can only be derived when items are recalled (see Guérard & Tremblay, 2008; see also Saint-Aubin & Poirier, 1999). Thus, the number of transpositions is divided by the number of recalled items in each sequence – that is, after excluding omission and intrusion errors. In the previous example, the proportion of transpositions was 2/5 (0.40). Using these guidelines, a proportion of each type of memory errors was calculated for each sequence. Finally, these scores were used to calculate an average proportion of each type of memory errors for verbal and spatial information including all the sequences from the memory task (12 sequences for each type of information). The average error rates are shown in Figure 2.

Figure 2 about here

ANOVAs were conducted to compare SZ patients with healthy controls. Precisely, mixed ANOVAs were performed on the mean proportion of each error types (three ANOVAs in total: Omissions, Intrusions, and Transpositions) using Type of information (verbal and spatial) as a within-subject variable and Group as a between-subject variable. The analyses were computed with an alpha level of .05 (two-tailed). A Greenhouse-Geisser correction was used for adjusting values when required. Finally, correlational analyses were computed to evaluate the relationships between the memory errors and the clinical symptoms. For the clinical symptoms, the total score of the subscales were used. Since there was no extra-list intrusions for both groups in the verbal domain, the statistical analysis were only conducted for the intra-list in the verbal domain as well as in the spatial domain.

Analysis of memory errors

Omissions. The main effect of Group was significant, $F(1, 52) = 10.45$, $MSE = .01$, $p < .01$, reflecting a greater number of omissions in SZ patients. The main effect of Type of information was not significant, $F(1, 52) = .02$, $MSE = .004$, $p = .88$. The interaction Type of information X Group was not significant, $F(1, 52) = .03$, $MSE = .004$, $p = .86$.

Intrusions. The main effect of Group was significant, $F(1, 52) = 13.89$, $MSE = .0008$, $p < .001$, suggesting that the patients committed more intrusions than the healthy controls. The main effect of Type of information was significant, $F(1, 52) = 22.79$, $MSE = .0004$, $p < .001$, reflecting that the production of intrusions was higher for spatial information. The interaction Type of information X Group was not significant, $F(1, 52) = .130$, $MSE = .0004$, $p = .72$.

Transpositions. The main effect of Group was significant, $F(1, 52) = 11.96$, $MSE = .030$, $p < .01$, indicating more frequent transpositions in patients with SZ. The main effect of Type of information was significant, $F(1, 52) = 53.82$, $MSE = .015$, $p < .001$, reflecting

more frequent transpositions for spatial information. The interaction Type of information X Group was not significant, $F(1, 52) = .009$, $MSE = .015$, $p = .93$.

Relationships between memory errors and clinical symptoms

Spearman's r are reported in Table 2 for verbal information and in Table 3 for spatial information. Omission errors were not associated with clinical symptoms for both verbal and spatial information. Commissions (intrusions, transpositions), on the other hand, showed some associations with symptomatology. Regarding intrusion errors for verbal information, a positive relationship was found with the General psychopathology subscale as well as with the Negative subscale of the PANSS. For spatial information, a positive relationship was only found between intrusion errors and the General psychopathology subscale of the PANSS; no relationship was found with the Negative subscale of the PANSS. Transposition errors for verbal information were positively associated with the Negative subscale and the General psychopathology subscale of the PANSS and with the Delusions subscale of the SAPS. For spatial information, a significant correlation was also observed with the Delusions subscale of the SAPS.

 Table 2 about here

Table 3 about here

Discussion

The first objective of this study was to characterize memory errors for both verbal and spatial TBR information in patients with recent-onset SZ. The pattern of results indicates that compared to healthy controls, patients made more errors of all kinds: omissions, intrusions and transpositions. Moreover, the same pattern of errors was observed with sequences of verbal and spatial information (see also Lee & Park, 2005). The second

objective was to examine the relationship between memory errors and clinical symptoms. The pattern of correlations between memory errors and symptoms was not the same for verbal and spatial TBR information, save for the transposition errors and the delusions.

Memory errors for verbal and spatial information

Patients with recent-onset SZ produced more omissions than healthy controls, regardless of content (verbal or spatial). This result is in accordance with a previous verbal memory study conducted in chronic SZ patients (Elvevåg et al., 2001), and also extends the findings to the spatial domain. Patients with recent-onset SZ also made more transposition errors than healthy controls which suggests that memory for order – a key aspect of cognition – is also affected in SZ (see also Fraser et al., 2004). A number of researchers suggest that all memory errors would be produced by low memory capacity in the first place (see Elvevåg, Fisher & Goldberg, 2002; Fraser et al., 2004; Cellard et al., 2007). Since the memory set-size was of seven TBR items in the present study, memory may have been overloaded (see Manoach, 2003), leading to both item memory and order memory deficiencies.

The proportion of intra-list intrusions produced by patients with SZ was also significantly different from the proportion of such errors observed in healthy controls. This result is in accordance with previous empirical work in SZ showing the presence of intrusions in memory tasks using words (e.g., Stip et al., 2007; Brébion et al., 2005). Using a serial recall task with letters as TBR items, Elvevåg et al. (2001) found that there was no difference between chronic patients suffering from SZ and healthy controls in terms of the number of intrusions committed at the end of a sequence of TBR items. However, Elvevåg et al. had restricted her analysis to the last position of the sequence whilst, in the current study, we computed intrusions for all serial positions (see Cornoldi & Mammarella, 2006, for a discussion).

Relationships between memory errors and clinical symptoms

Although some key relationships with the symptoms are highlighted in the current study, the nature of these associations between memory errors and clinical symptoms

differs from the relationships observed by Brébion et al (2005). There was no relationship between omission errors – that are related to what Brébion et al. refer to as *memory efficiency* – and negative symptoms, nor with any of the clinical symptoms. Both types of commission errors, transpositions and intrusions – that can be seen as the equivalent of the so-called *memory errors* of Brébion et al. (2005) – were positively related with the negative and general psychopathology symptom clusters. As the number of transpositions and intrusions increase so does the severity of negative and general psychopathology symptoms. This pattern does not fit with the negative relationship of *memory errors* and the negative symptoms reported by Brébion et al. (2005). In the case of positive clinical symptoms, we found no relation whatsoever with neither verbal nor spatial errors, even though, a very thorough analysis of positive symptoms was performed (with the PANSS and SAPS).

Two main factors – related to sampling and methodological differences – could explain such discrepancies between our study and that of Brébion et al. First, the sample of patient used by Brébion et al was characterized as “markedly ill” (as shown by the PANSS scores), while the patients included in the current study were considered as “mildly ill” (see Leucht et al., 2005). Moreover, the patients with SZ who took part in our study were outpatients taking only second-generation antipsychotics whereas in Brébion et al. (2005) patients were inpatients taking both first and second generation antipsychotic. Furthermore, half of their sample was on anticholinergic drugs, which are known to exert deleterious effects on memory (e.g., Spohn & Strauss, 1989; see also Woodward et al., 2005 for a discussion). Second, at the methodological level, the association observed between neuropsychological tests or cognitive tasks and symptoms can vary according to the measures selected by the researchers, that is, for instance, whether one would use the overall recall accuracy or be more specific and distinguish between omission, commission and intrusion errors (see Lepage, Sergerie, Pelletier, & Harvey, 2007, for a discussion). In the present study, we used the classical serial recall task – that is closely linked to a range of cognitive activities – and provided a finer grain analysis of errors (e.g., Elvevåg et al., 2001). Indeed, the serial recall task allowed us to derived three distinct *error* types that are well-established in cognitive sciences and among the memory research community.

Goldman-Rakic (1987, 1991, 1994; see also Goldman-Rakic & Selemon, 1997) suggests that short-term memory is a key feature of SZ, and that its deficiency could be the source of some clinical manifestations of the disease. In our study, transposition errors – an instance of difficulties in remembering serial order information – are associated with a range of symptoms (negative and general psychopathology as measured by the PANSS, and also the delusion cluster of the SAPS). Waters, Maybery, Badcock, and Michie, (2004) argue that contextual features – such as temporal information – are easily lost in patients with SZ, and that dysfunction leads to the development of incomplete representations in memory. Such a deficit in memory – observed through greater spatial and verbal transpositions in SZ – may generate confusion, and is thus consistent with the symptom of delusions in patients with SZ. Given the essential role of memory for order in most cognitive activities, the measure of transposition errors appears to be a great avenue for further research and contributions to improve diagnostic as well as prognostic.

Conclusion

Our study extends the work of Elvevåg et al. (2001) and Fraser et al. (2004) by combining the full analysis of memory errors for verbal as well as spatial TBR information and relating them to clinical symptoms. This was done with a sample of recent-onset SZ patients considered as mildly ill and receiving an optimal pharmacological treatment. The present study suggests that the distinction between the processing of verbal and that of spatial information is relevant to understand the clinical symptoms in SZ. Our pattern of findings may be very helpful in guiding the development of cognitive and pharmaceutical treatments to reduce the symptomatology of SZ.

Acknowledgements

Caroline Cellard receives support from the Fonds de la recherche en santé du Québec. This work was supported by an operating grant from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada to Sébastien Tremblay, and by an operating grant from Canadian Institutes of Health Research and a scientist award from the Fonds de la recherche en santé du Québec to Marc-André Roy. We are also grateful to Rosée Bruneau-Bhérier and Hélène Marcaurette for their help in collecting the data. Correspondence can be addressed to Caroline Cellard, Pavillon Félix-Antoine-Savard, 2325 rue des Bibliothèques, Québec City (Québec), Canada, G1V 0A6. Email can be sent to caroline.cellard@crulrg.ulaval.ca.

References

- Andreasen, N. C. (1984). *The scale for assessment of positive symptoms (SAPS)*. Iowa City: The University of Iowa.
- Baddeley, A. (1986). Modularity, mass-action and memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology section A – Human Experimental Psychology*, 38(4), 527-533.
- Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Kioperlidou, K., & Karavatos, A. (2004). Relationship between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 45(5), 392-400.
- Brébion, G., David, A. S., Ohlsen, R., Jones, H. M., & Pilowsky, L. S. (2007). Visual memory errors in schizophrenic patients with auditory and visual hallucinations. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(5), 832-838.
- Brébion, G., Gorman, J. M., Malaspina, D., & Amador, X. (2005). A model of verbal memory impairments in schizophrenia: two systems and their associations with underlying cognitive processes and clinical symptoms. *Psychological Medicine*, 35(1), 133-142.
- Cameron, A. M., Oram, J., Geffen, G. M., Kavanagh, D. J., McGrath, J. J., & Geffen, L. B. (2002). Working memory correlates of three symptom clusters in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 110(1), 49-61.
- Cellard, C., Tremblay, S., Lehoux, C., & Roy, M. A. (2007). Processing spatial-temporal information in recent-onset schizophrenia: the study of short-term memory and its susceptibility to distraction. *Brain & Cognition*, 64(3), 201-207.
- Cornoldi, C., & Mammarella, N. (2006). Intrusion errors in visuospatial working memory performance. *Memory*, 14(2), 176-188.
- Elvevåg, B., Fisher, J. E., & Goldberg, T. E. (2002). Probed recall for serial order deficits in short-term memory in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 59(2-3), 127-135.
- Elvevåg, B., & Goldberg, T. E. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Critical Reviews in Neurobiology*, 14(1), 1-21.
- Elvevåg, 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. *Schizophrenia Research*, 70(2-3), 203-213.
- Frith, C. (1992). *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Hillsdale, NJ: Earlbaum.
- Frith, C. (1995). Functional imaging and cognitive abnormalities. *Lancet*, 346(8975), 615-620.
- Goldman-Rakic, P. S. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behaviour by representational memory. In Plum (Ed.), *Handbook of physiology: The nervous system* (pp. 373-417). Bethesda, MD: American Physiological Society.
- Goldman-Rakic, P. S. (1991). *Prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: The relevance of working memory*. In B.J. Carroll and J.E. Barrett (Eds), *Psychopathology and the brain* (pp. 1-23.). New York: Raven Press.

- Goldman-Rakic, P. S. (1994). Working memory dysfunction in schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 6(4), 348-357.
- Goldman-Rakic, P. S., & Selemon, L. D. (1997). Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 23(3), 437-458.
- Guerard, K., Hughes, R. W., & Tremblay, S. (2008). An isolation effect in serial memory for spatial information. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 61(5), 752-762.
- Guerard, K., & Tremblay, S. (2008). Revisiting evidence for modularity and functional equivalence across verbal and spatial domains in memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 34(3), 556-569.
- Harvey, P. D., & Sharma, T. (2002). *Understanding and treating cognition in schizophrenia: A clinician's handbook*. London, United Kingdom: Martin Dunitz.
- Heinrichs, R. W. (2005). The primacy of cognition in schizophrenia. *American Psychologist*, 60(3), 229-242.
- Henson, R. N. (1998). Short-term memory for serial order: the Start-End Model. *Cognitive Psychology*, 36(2), 73-137.
- 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*, Vol 64(1), 71-87.
- Joyce, E. M., & Roiser, J. P. (2007). Cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 20(3), 268-272.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276.
- 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.
- Kirkpatrick, B., Buchanan, R. W., McKenney, P. D., Alphas, L. D., & Carpenter, J. (1989). The Schedule for the Deficit Syndrome: An instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 30(2), pp. 119-123.
- Lee, J., & Park, S. (2005). Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 114(4), 599-611.
- Lepage, M., Sergerie, K., Pelletier, M., & Harvey, P. O. (2007). Episodic memory bias and the symptoms of schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 52(11), 702-709.
- Leucht, S., Kane, J. M., Kissling, W., Hamann, J., Etschel, E., & Engel, R. R. (2005). What does the PANSS mean? *Schizophrenia Research*, 79(2-3), 231-238.
- Manoach, D. S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research*, 60(2-3), 285-298.
- Park, S. (1999). Hemispheric asymmetry of spatial working memory deficit in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 34(3), 313-322.
- Saint-Aubin, J., & Poirier, M. (1999). Semantic similarity and immediate serial recall: is there a detrimental effect on order information? *Quarterly Journal of Experimental Psychology section A – Human Experimental Psychology*, 52(2), 367-394.

- Seaton, B. E., Goldstein, G., & Allen, D. N. (2001). Sources of heterogeneity in schizophrenia: the role of neuropsychological functioning. *Neuropsychological Review, 11*(1), 45-67.
- Spitzer, R.I., Gibbon, M., Williams, J.B. (1995). *Structured Clinical Interview for Axis I DSM-IV Disorders (SCID)*. Washington DC: American Psychiatric Press Inc.
- Spitzer, R. L. (1983) Psychiatric diagnosis: are clinicians still necessary. *Comprehensive Psychiatry, 24*, 399-411.
- Spitzer, R.L., Williams, J.B.W., Gibbon, M., & First, M.B. (1990). *SCID-II questionnaire*. Washington DC: American Psychiatric Press.
- Spohn, H. E., & Strauss, M. E. (1989). Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology, 98*(4), 367-380.
- Stip, E., Corbiere, M., Boulay, L. J., Lesage, A., Lecomte, T., Leclerc, C., et al. (2007). Intrusion errors in explicit memory: their differential relationship with clinical and social outcome in chronic schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry, 12*(2), 112-127.
- 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.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale - Third edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Woodward, N. D., Purdon, S. E., Meltzer, H. Y., & Zald, D. H. (2005). A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology, 8*(3), 457-472.

Figure captions

Figure 1. Schematic diagram of the dot task: Representation of the sequential presentation of the 7 dots and of the response procedure.

Figure 2. Proportion of omission, intrusion and transposition errors produced by patients suffering from schizophrenia (SZ) and their controls as a function of type of information. Errors bars represent standard error of the mean (SEM).

Footnotes

1. We opted for the term “short-term memory” throughout this paper to represent the focus of the study on maintenance rather than manipulation and also remain theoretically neutral.
2. Although we limited our analyses to intra-list intrusions, our data reveal that none of the participants in the current study committed extra-list intrusion in the verbal task. This is not surprising as the use of a fixed set of TBR items in serial recall – that is, the same limited set, digits from 1 to 9, served as TBR stimuli throughout the experiment – prevents the apparition of extra-list intrusions.

Table 1

Sociodemographic and clinical data of the samples

Variable	Patients (n = 27)		Healthy controls (n = 27)	
	M	(SD)	M	(SD)
Age (years)	24.04	(3.56)	23.55	(3.72)
Education (years)*	12.74	(2.43)	15.37	(1.84)
Estimated IQ* ^a	109.11	(15.08)	121.44	(7.91)
Length of illness (months)	39.56	(23.06)		
Number of psychiatric hospitalizations	2.19	(1.73)		
Positive subscale (PANSS) ^b	12.81	(4.77)		
Negative subscale (PANSS)	16.04	(7.00)		
General psychopathology subscale (PANSS)	29.85	(9.02)		
Delusions subscale (SAPS) ^c	4.22	(6.98)		
Hallucinations subscale (SAPS)	2.63	(5.15)		
Schneiderien symptoms (SAPS)	4.30	(7.94)		
Disorganization of thought (SAPS)	3.00	(4.60)		

* $p < .05$ ^a Estimated WAIS-III Full-Scale IQ^b PANSS. Positive and Negative Syndrome Scale^c SAPS. Scale for Assessment of Positive Symptoms

Table 2

Spearman's r correlations between clinical symptoms and errors produced for verbal information

Scales	Errors		
	Omission	Intrusion	Transposition
PANSS			
Positive subscale	-0.051	0.263	0.315
Negative subscale	-0.009	0.410*	0.384*
General psychopathology subscale	0.203	0.500**	0.650**
SAPS			
Delusions subscale	0.107	0.311	0.479*
Hallucinations subscale	-0.086	0.118	0.338
Schneideriens symptoms	-0.075	0.151	0.364
Disorganization of thought	0.043	0.083	0.205

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Table 3

Spearman's r correlations between clinical symptoms and errors produced for spatial information

Scales	Errors		
	Omission	Intrusion	Transposition
PANSS			
Positive subscale	-0.192	0.136	0.240
Negative subscale	-0.102	0.164	0.046
General psychopathology subscale	-0.093	0.402*	0.309
SAPS			
Delusions subscale	-0.029	0.201	0.399*
Hallucinations subscale	-0.114	-0.092	0.049
Schneideriens symptoms	-0.138	-0.038	0.071
Disorganization of thought	-0.265	0.100	0.012

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

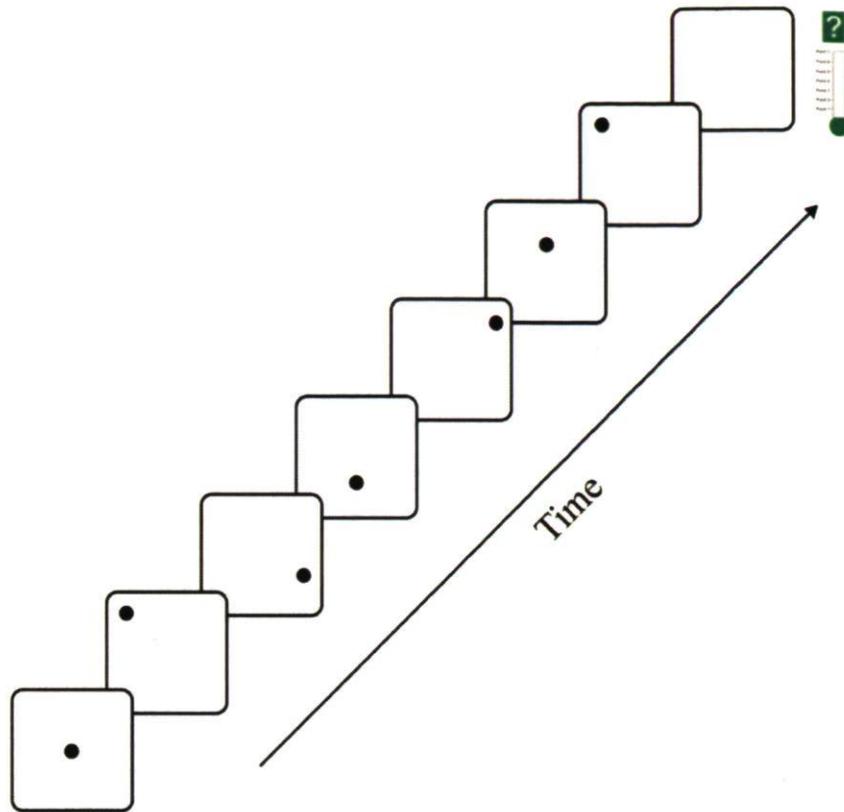


Figure 1

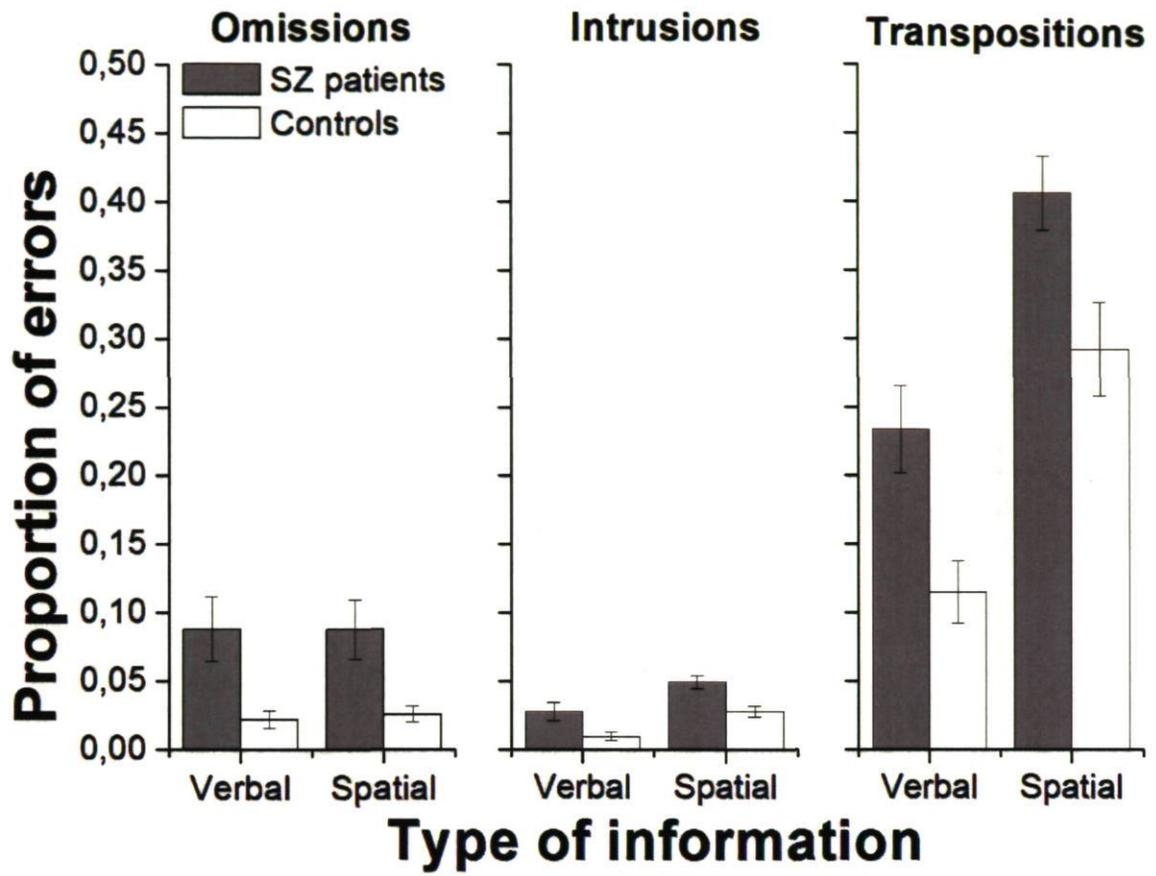


Figure 2

Chapitre 6: Discussion générale

Contributions empiriques

Résumé des principaux résultats. Le but général de la présente thèse consiste à caractériser les mécanismes qui sous-tendent le déficit observé en MCT chez les personnes atteintes de schizophrénie. Pour ce faire, la tâche expérimentale employée dans la thèse a été construite sur mesure afin d'évaluer empiriquement l'interaction entre la MCT et l'attention sélective à l'aide du paradigme de l'effet sandwich. La première étude (chapitre 3) a été effectuée dans le but d'évaluer la relation entre la MCT et l'attention sélective pour le traitement de l'information spatiale uniquement. Les résultats ont confirmé que la MCT spatiale, avec ou sans la présence de distraction, est plus vulnérable chez les personnes atteintes de schizophrénie comparativement à des participants témoins. La deuxième étude (chapitre 4) consiste à départager la contribution relative des différents facteurs suivants dans l'explication des déficits objectivés en MCT: i) effet de charge en mémoire (cinq et sept items à mémoriser); ii) effet d'interférence (manipulation du type d'interférence – distincte du matériel à mémoriser); iii) nature de l'information à mémoriser (verbale, spatiale). Un groupe d'apparentés non atteints a été inclus dans cette étude dans l'optique d'identifier un candidat cognitif dans les études sur les endophénotypes et d'écarter les facteurs de confusion associés à la maladie. Les résultats suggèrent que les patients présentent une atteinte généralisée de la MCT. La MCT est déficitaire chez les apparentés seulement lorsque la charge mnémonique est élevée dans le domaine verbal (sept items à mémoriser). Une analyse des erreurs a ensuite été effectuée dans l'optique de raffiner la compréhension de cette atteinte commune chez les patients (chapitre 5). Les résultats suggèrent que les patients produisent un nombre plus élevé d'omissions, de transpositions et d'intrusions que les participants témoins. Les individus atteints de schizophrénie ne commettent pas plus d'erreurs dans un domaine d'information (verbal, spatial) donné comparativement aux témoins. Une analyse corrélacionnelle a été effectuée afin de déterminer la présence d'une relation entre les erreurs produites et les symptômes cliniques. Deux types d'associations ont émergé: les omissions ne sont pas associées à la symptomatologie alors que les commissions (intrusions, transpositions) sont associées

positivement à certains symptômes. Dans le domaine verbal uniquement, une relation positive a été observée entre les intrusions et les transpositions et les symptômes négatifs. Les transpositions, autant dans le domaine verbal que spatial, sont associées positivement avec les délires. En général, le patron d'erreurs produites par les personnes souffrant de schizophrénie ne varie pas en fonction du domaine d'information, alors que la relation entre les types d'erreurs commises et les symptômes cliniques semble varier en fonction du type d'information traitée (sauf pour les transpositions).

Processus déficitaires et préservés. Un examen détaillé de l'interaction entre l'attention sélective et la MCT dans le domaine verbal et spatial a permis de déceler des mécanismes atteints et préservés chez la population souffrant de schizophrénie. D'une part, les processus déficitaires objectivés dans la présente étude sont les suivants: i) faible capacité de la MCT autant dans le domaine verbal que spatial; ii) effet de la charge mnémonique présent dans le domaine verbal uniquement; iii) faible résistance à la distraction dans le domaine spatial lorsque les leurres sont semblables au plan perceptif; iv) susceptibilité accrue à la distraction dans le domaine verbal lorsque les leurres sont distincts au plan perceptif; v) problème de la mémoire de l'ordre appuyé par la présence de transpositions; vi) une perturbation de la mémoire de l'item justifié par la production d'omissions et d'intrusions.

D'autre part, dans la mesure où la performance enregistrée n'est pas significativement différente de celle des participants témoins, les processus suivants sont considérés non atteints chez les personnes atteintes de schizophrénie: i) absence d'un effet de la charge en mémoire dans le domaine spatial; ii) absence de la susceptibilité à la distraction dans le domaine spatial lorsque les stimuli non pertinents sont distincts au plan perceptif, suggérant une organisation perceptive préservée; iii) absence d'une augmentation ou d'une diminution de la sélection de l'information lorsque la charge mnémonique augmente. Cette absence de différence ne s'explique pas par un manque de puissance statistique. Néanmoins, ces résultats doivent être interprétés avec prudence puisque l'absence d'une différence en science peut s'expliquer par différentes hypothèses alternatives.

En ce qui concerne les apparentés non atteints des personnes atteintes de schizophrénie, les résultats obtenus suggèrent une atteinte d'une magnitude inférieure à celle des personnes malades et d'une magnitude supérieure à celle de leurs témoins appariés. Les apparentés non atteints se situent alors au centre d'un continuum de sévérité au plan de la mémoire verbale lorsque les demandes cognitives augmentent seulement. Sinon, la performance enregistrée est semblable à leur groupe témoin. En complémentarité, l'analyse fine des erreurs a été réalisée chez les apparentés lorsque la charge en mémoire est élevée (voir Annexe A). Les résultats de cette analyse suggèrent que le patron d'erreur est semblable chez les apparentés non atteints comparativement à leurs témoins.

Les résultats obtenus dans la présente thèse montrent l'importance d'évaluer les effets intragroupes, c'est-à-dire la relation ou l'interaction entre les différents processus étudiés, plutôt que de mettre seulement l'accent sur les différences intergroupes (patient atteint ou non comparativement au groupe témoin). Tel est le but de l'approche par processus (Knight & Silverstein, 2001) qui s'avère pertinente pour aller au-delà du déficit généralisé. Ces résultats suggèrent que le type d'information à mémoriser et les processus mesurés doivent être distingués afin d'assurer une juste interprétation des résultats.

Contributions théoriques

Modularité ou équivalence fonctionnelle. L'étude de la MCT s'inscrit dans le cadre d'un courant de recherche fondamentale où l'approche par module est questionnée. Cette question fut transposée à l'étude des psychopathologies dans l'optique d'une part, de vérifier l'influence d'une pathologie telle que la schizophrénie sur le traitement de l'information et d'autre part, dans le but de tester les modèles cognitifs déjà établis. Le patron de résultats sert à statuer sur le traitement de l'information par domaine (approche modulaire) ou par processus (équivalence fonctionnelle) chez les personnes souffrant de schizophrénie en considérant l'interaction clé entre la MCT et l'attention sélective.

D'abord, la charge en mémoire est différemment affectée en fonction du type d'information traitée. L'effet de la charge mnémonique est plus fort pour le domaine verbal comparativement au domaine spatial. Cet effet est observé à la fois chez les patients et les apparentés comparativement à leurs contrôles respectifs. Ce résultat suggère une atteinte

différentielle du traitement de l'information dans le contexte d'un déficit généralisé. Par contre, la performance enregistrée dans le domaine spatial étant plus faible, sans toutefois montrer un effet plancher, cela rend probablement plus difficile la détection d'une différence significative entre les groupes au plan de la charge en mémoire. En effet, le support de la mémoire à long terme diffère entre les tâches. D'une part, la tâche dans le domaine verbal fait davantage référence à la mémoire à long terme puisque les chiffres sont emmagasinés dans la mémoire sémantique. D'autre part, la tâche dans le domaine spatial fait peu référence aux connaissances emmagasinées en mémoire à long terme puisque les localisations spatiales sont nouvelles pour le participant.

Ensuite, l'effet d'interférence est modulé en fonction de la nature des stimuli à mémoriser et à ignorer. Le but ici était de déterminer si les patients pouvaient bénéficier d'un changement des caractéristiques physiques des leurres afin d'abolir l'effet de la distraction. Les manipulations expérimentales ont été basées sur les résultats d'études réalisées dans la population générale au plan de l'information spatiale. L'effet sandwich a été aboli en MCT spatiale dans la présente étude (voir chapitre 4) lorsque les stimuli visuo-spatiaux sont différents sur deux caractéristiques physiques, soit au plan de la forme (carré) et de la couleur (bleu). Par contre, ce résultat n'invalide pas le fait que la MCT spatiale est susceptible à la distraction lorsque les stimuli sont identiques au plan perceptif avec les distracteurs (chapitre 3). Dans le domaine verbal, l'effet d'interférence est présent lorsque les leurres sont différents sur le plan des caractéristiques physiques. Par contre, ces leurres sont différents seulement sur une caractéristique physique, la voix. Il est connu dans les écrits que le niveau de similarité entre les stimuli non pertinents et les stimuli à mémoriser module l'effet d'interférence (Nairne, 1990). Ce mécanisme semble préservé chez les patients à tout le moins dans le domaine spatial, mais ce résultat doit définitivement être interprété avec prudence.

Quant à l'analyse des erreurs, les résultats s'inscrivent davantage dans le courant de la modularité puisque la répartition des erreurs est plus élevée dans le domaine spatial (intrusions et transpositions). Toutefois, il faut interpréter ce résultat avec prudence puisque les tâches sont différentes sur le plan de la sélection de la réponse. En effet, une étude effectuée récemment dans la population dite normale (Guérard & Tremblay, 2008) suggère

que lorsque les tâches sont équivalentes dans la modalité de la réponse, les résultats sont semblables peu importe le domaine de l'information (verbal, spatial). Une investigation plus précise à ce niveau permettrait d'apporter des éléments de réponses. Par exemple, dans le domaine verbal, il serait pertinent d'utiliser des stimuli à mémoriser qui sont moins fréquents ou des pseudo-mots afin de comparer la mémoire pour des localisations sollicitant peu de connaissances emmagasinées en mémoire à long terme (voir Guérard & Tremblay, 2008, pour une discussion). Il semble que les variations méthodologiques au plan de la construction de la tâche expérimentale soient importantes afin de mesurer rigoureusement les différents postulats à la base de ces deux courants de recherche.

Dans la thèse, les tâches évaluant la MCT sont semblables sur plusieurs points: i) le mode de présentation des stimuli à mémoriser est de nature séquentielle; ii) la phase de rappel doit être effectuée en considérant l'ordre de présentation des items à mémoriser (rappel sériel); iii) l'analyse des erreurs permet de comparer les deux domaines d'information simultanément avec la même procédure. Par contre, cette étude amène de nouveaux aspects à considérer afin de comparer les deux domaines de l'information: considérer le support de la mémoire à long terme dans le choix des stimuli. Lors de l'étude de la MCT verbale et spatiale, il s'avère important de considérer le rôle de la production langagière et du mouvement des yeux qui constituent des variables dépendantes à la base des processus mesurés dans la présente étude. Ces aspects n'ont pas été considérés lors de l'évaluation de la MCT et pourraient probablement expliquer une partie des déficits observés. Par contre, la magnitude des déficits observés ne remet pas en doute les résultats obtenus.

Les résultats de la présente étude peuvent être interprétés dans le cadre d'une approche modulaire de la MCT en considérant le modèle théorique de la mémoire de travail (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley, 2000). Premièrement, *un déficit de la capacité d'association au contexte temporel serait indicateur d'un problème au niveau de la mémoire tampon épisodique*; ce déficit est confirmé par les erreurs de transpositions qui sont plus fréquentes chez les patients souffrant de schizophrénie. Deuxièmement, *un traitement déficitaire de l'information spatiale est associé au dysfonctionnement de la tablette visuo-spatiale*; le déficit généralisé des patients en MCT supporte cette atteinte.

Troisièmement, *un déficit lié au traitement de l'information verbale suggère l'implication dysfonctionnelle de la boucle phonologique*; cette atteinte est manifeste dans la présente étude. Quatrièmement, *un déficit de l'attention sélective soulèverait la possibilité d'une atteinte au niveau de l'unité de gestion centrale*. L'attention sélective semble être modulée en fonction de l'organisation perceptive des distracteurs. Toutefois, à une charge mnémonique faible, lorsque les distracteurs sont semblables aux cibles, l'atteinte est importante. L'interaction entre la charge et la distraction n'est pas présente, c'est-à-dire que l'effet de la distraction ne semble pas plus fort lorsque les demandes cognitives augmentent. Il est possible ainsi de conclure à une atteinte générale de la MCT considérant les modules évalués, soient pour le maintien de l'information ainsi que pour la gestion de l'interférence. Dans l'ensemble, les résultats s'inscrivent dans le cadre de la vision modulaire de la MCT. Il importe toutefois d'interpréter ce résultat en considérant les divergences méthodologiques explicitées précédemment.

En bout de ligne, même si le modèle de la mémoire de travail permet d'expliquer les résultats obtenus dans la présente thèse, il est également possible de questionner la parcimonie de celui-ci. En quoi est-il nécessaire de distinguer les différents modules s'ils présentent tous une altération? Une piste de réponse consiste ici à considérer la schizophrénie en tant que syndrome clinique affectant la cognition en général. Peut-être qu'il s'avère pertinent de discuter de la magnitude de l'atteinte des différents modules plutôt que de la présence ou de l'absence d'une atteinte - puisque la présence de processus ou de fonctions déficitaires en schizophrénie constitue la norme.

Approche par processus. D'autres évidences suggèrent que le système inhibiteur des patients serait différent de celui de la population générale. Dans le domaine spatial, il a été postulé que le faisceau classique de l'attention serait plus large chez les patients atteints de schizophrénie (Minas & Park, 2007). Par conséquent, les cibles autant que les distracteurs entrent dans le focus attentionnel de la cognition. Cette hypothèse expliquerait les résultats rapportés au chapitre 3 de la thèse.

Une hypothèse générée au plan attentionnel dans la population dite normale suggère que l'effet d'interférence peut augmenter ou diminuer en fonction du niveau et du type de charge (voir Lavie, 2005). Une interaction alors attendue dans le cadre de la présente étude

concerne une plus grande susceptibilité à distraction en fonction de la charge en mémoire chez les personnes souffrant de schizophrénie. Autrement dit, les patients pourraient être plus distraits comparativement aux témoins lorsque la charge en mémoire augmente. Les résultats montrent plutôt que la susceptibilité à l'interférence ne varie pas en fonction de la charge dans cette étude. La magnitude de la distraction est presque la même à une faible charge mnémonique comparativement à une forte charge (voir chapitre 4).

Afin d'explorer davantage l'interaction entre le système mnésique et attentionnel à l'aide du paradigme sandwich, il serait pertinent de varier l'intervalle interstimuli dans la condition sandwich (où le distracteur est interpolé) puisque certaines recherches suggèrent que la fenêtre temporelle de l'attention serait différente chez les patients (pour une revue, voir Minas & Park, 2007). En effet, dans le cadre de tâches de *negative priming*, les patients peuvent même montrer un avantage lié à leur problème d'attention sélective (voir Minas & Park, 2007). Ce type de tâche comprend deux parties: dans la première partie, le participant doit filtrer les distracteurs et dans la deuxième, le distracteur devant être ignoré devient alors une cible. Dans cette deuxième partie, les temps de réaction augmentent chez la population contrôle. Chez les patients souffrant de schizophrénie, des résultats différents ont été obtenus et suggèrent que l'effet de la distraction peut être aboli, diminué ou même demeurer normal. Des caractéristiques échantillonales comme la symptomatologie et la médication semblent toutefois influencer les résultats divergents rapportés dans les écrits (pour une revue, voir Minas & Park, 2007).

Par ailleurs, au-delà de l'interaction entre la MCT et l'attention sélective, des évidences s'accumulent concernant l'interaction entre le langage et la MCT (voir Majerus, 2007). Plusieurs travaux réalisés en psychologie cognitive suggèrent que les représentations phonologiques et lexico-sémantiques emmagasinées en mémoire à long terme exercent aussi un effet sur la performance enregistrée en rappel sériel immédiat dans le domaine verbal (voir Majerus, 2007). Chez les personnes souffrant de schizophrénie, une défaillance des réseaux sémantiques est répertoriée dans les écrits scientifiques. Cette altération pourrait expliquer la présence des intrusions associatives souvent retrouvées chez les personnes atteintes de schizophrénie (Nestor et al., 1998). Les liens associatifs chez ces individus seraient modulés en fonction des associations sémantiques et ce, au détriment des

éléments contextuels en MCT (Nestor et al., 1998). Dans la présente étude, l'analyse des erreurs en MCT a montré que les patients produisent des erreurs associées au contexte temporel (transpositions), mais également des erreurs associées à l'item (intrusions et omissions).

La proportion d'erreurs d'intrusions étant considérée par plusieurs chercheurs comme une caractéristique importante des personnes souffrant de schizophrénie; l'absence de lien entre les erreurs intrusives et les symptômes positifs est donc surprenante. Des hypothèses alternatives peuvent expliquer ce résultat plutôt inattendu. D'abord, les intrusions chez les patients pourraient être observées dans les tâches sollicitant davantage les réseaux sémantiques. Les stimuli utilisés dans la présente étude sont des chiffres entre un et neuf, et pourraient avoir diminué la probabilité de faire des erreurs intrusives. La *rapidité* d'accès aux connaissances lexicales emmagasinées a été mise au premier plan comme un facteur explicatif des performances mesurées aux tâches d'empan de chiffres (Tehan & Lalor, 2000; voir Majerus, 2007). Compte tenu que les erreurs d'intrusions sont présentes à la fois dans le domaine verbal et spatial – ce dernier ne sollicite pas les connaissances associées au langage - il est alors possible d'écarter l'hypothèse des réseaux sémantiques déficients comme étant la source la plus parcimonieuse des déficits rencontrés dans la présente étude. Une atteinte de la capacité de la MCT est probablement la réponse la plus adéquate considérant le profil d'atteinte globale mis en lumière.

La plupart des modèles théoriques de la MCT distinguent entre la mémoire de l'item et la mémoire de l'ordre (Majerus, 2007). L'analyse des erreurs a permis de suggérer que la mémoire de l'item et la mémoire de l'ordre sont toutes deux atteintes. Les erreurs d'omissions suggèrent une fragilité de la mémoire de l'item, un système qui dépendra entre autres des caractéristiques phonologiques et sémantiques du stimulus à mémoriser (Majerus, 2007). La qualité de la représentation de l'item dans le système langagier permet le rappel correct de l'information en MCT (voir Majerus, 2007). Les erreurs de transpositions commises davantage par les patients permettent de postuler que le système contextuel serait aussi affecté (Majerus, 2007).

Enfin, le questionnement posé par rapport à la parcimonie du modèle de la mémoire de travail soulevé précédemment s'applique également à l'approche par processus

(mémoire de l'ordre, mémoire de l'item) puisque l'atteinte des processus est globale et non différentielle. Le même justificatif est proposé; une discussion en termes de sévérité de l'atteinte de la cognition en schizophrénie prend alors tout son sens.

Fonctionnement cognitif normal et pathologique. Les études réalisées auprès des personnes souffrant de troubles psychiatriques, comme la schizophrénie, permettent donc des avancées dans la compréhension de la MCT chez la population dite normale (Barch, 2006). À ce sujet, Barch (2006) conclut que les personnes souffrant de schizophrénie montrent un déficit prononcé sur le plan de la manipulation de l'information par rapport au maintien de l'information. Selon cet auteur, cette dissociation constitue une évidence appuyant la distinction entre ces deux processus (Barch, 2006) et ce résultat appuie donc les modèles cognitifs en psychologie cognitive chez la population dite normale. Par contre, les résultats de la présente étude montrent que même à une très faible charge mnésique, le maintien de l'information est déficitaire chez les patients comparativement aux participants témoins. Par contre, la distinction est plus claire chez les apparentés où définitivement, seule la charge en mémoire est affectée dans le domaine verbal. L'étude des apparentés pourrait s'avérer une avenue intéressante de recherche pour tester les modèles cognitifs dans l'optique de mieux comprendre la schizophrénie.

Contributions cliniques

Épidémiologie génétique. Certains chercheurs postulent que les déficits cognitifs seraient plus proches des gènes de la maladie que le diagnostic, mais il n'y a pas encore de démonstration claire à ce niveau (voir Gur et al., 2007). Dans le cadre de la présente étude, les résultats montrent qu'un déficit est présent chez les parents lorsque la charge mnémorique est élevée dans le domaine verbal. Ce déficit ne s'explique pas par une attention sélective altérée ni par un problème d'organisation perceptive et semble spécifique à un type d'information. D'autres critères doivent cependant être rencontrés avant de constituer un candidat aux endophénotypes (voir Gottesman & Gould, 2003). Par exemple, le déficit ne doit pas être uniquement présent dans les accès psychotiques. Les résultats recueillis ici suggèrent que le déficit commun mis en évidence au plan de la MCT verbale serait un candidat intéressant. Plus précisément, l'analyse des erreurs (voir chapitre 5) suggère que les erreurs d'omissions s'avèrent intéressantes dans un contexte d'études

génétiques puisque ces erreurs ne sont pas associées à la symptomatologie clinique chez les personnes atteintes de schizophrénie. Toutefois, l'analyse des erreurs effectuée chez les apparentés non atteints ne décèle aucune différence significative avec les témoins (voir Annexe A). Le facteur clé demeure peut-être la saturation en MCT ou l'effet de la charge en MCT verbale qui est différent de la population contrôle.

Par ailleurs, quelques observations suggèrent que la MCT spatiale serait plus affectée chez les apparentés présentant plusieurs apparentés atteints de la schizophrénie (Tuulio-Henriksson et al., 2003) ou en considérant le degré de prédisposition à la schizophrénie (Saperstein et al., 2006). Dans la présente étude, sur les 35 parents évalués, seulement 8 d'entre eux avaient un apparenté atteint de schizophrénie (autre que leur garçon). Ces huit parents pourraient hypothétiquement être considérés les porteurs les plus probables de la maladie (voir Annexe B). Ce sous-échantillon pourrait alors présenter une plus grande perturbation de la MCT spatiale. Toutefois, le nombre étant peu élevé, il est impossible d'inférer que le degré de prédisposition à la maladie puisse expliquer l'absence d'une atteinte de la MCT spatiale dans cette étude. Il s'avère intéressant d'observer qualitativement que les huit parents étant considérés les porteurs les plus probables présentent une performance plus faible au plan de la MCT verbale en présence de la distraction (voir Annexe B). Cette observation pourrait devenir une piste de recherche intéressante à évaluer suggérant que la charge génétique pourrait également être importante à considérer dans le domaine verbal et non uniquement le domaine spatial. Cette interprétation est toutefois basée sur une inspection visuelle.

Globalement, l'étude des perturbations cognitives à l'aide de l'approche orientée sur les processus permet de départager la contribution relative des différents processus cognitifs explicatifs d'un déficit observé. La distinction entre les processus préservés et déficitaires permet de calculer des indices cognitifs plus précis en évitant le calcul d'une moyenne. Par conséquent, est-ce que l'utilisation de tâches plus pures pourrait permettre d'avoir accès à une génétique plus simple? Il est encore probablement tôt pour répondre à cette question.

Psychopathologie cognitive. Jusqu'à maintenant, les études évaluant les relations entre la cognition et les symptômes se sont avérées souvent contradictoires probablement

en raison de l'utilisation de différentes échelles cliniques et de divers tests neuropsychologiques (Bozikas, Kosmidis, Kioperlidou & Karavatos, 2004). Dans le cadre de la présente étude, les prédictions émises concernant les relations entre les types d'erreurs produites et les symptômes furent guidées par des propositions théoriques (Brébion, Gorman, Malaspina, & Amador, 2005; Frith, 1995). Malgré cela, des divergences ont été décelées concernant les associations entre les types d'erreurs et les symptômes cliniques. Il importe toutefois de mettre en évidence les différences au plan méthodologique et échantillonnal en tant que variables potentiellement explicatives des divergences observées. Entre autres, l'état clinique des patients et la médication prise par ces derniers dans la présente étude sont des caractéristiques différant de celles rapportées dans le modèle de Brébion et al. (2005).

Malgré les résultats divergents obtenus, il en ressort que les individus souffrant de schizophrénie commettant davantage des erreurs d'intrusions et de transpositions sont également les plus symptomatiques. De plus, la présence particulière des erreurs de transpositions, dans le domaine verbal et spatial, fut associée positivement à la présence des délires. Cette association nouvelle en MCT pourrait suggérer que la distorsion associée au contexte temporel puisse être associée à la « confusion » dans les délires schizophréniques. En effet, le patient expérimentant des délires éprouve de la difficulté à distinguer la réalité (moment passé ou moment présent). Plus généralement, le neuropsychologue clinicien évaluant une personne souffrant de schizophrénie produisant plusieurs erreurs temporelles devrait se questionner sur l'état symptomatique de celui-ci dans l'optique de lui fournir les options thérapeutiques nécessaires. Ce résultat devrait être considéré dans l'optique de fournir un traitement pharmacologique plus ciblé.

Dans l'optique d'une modélisation de la schizophrénie, la thèse apporte des appuis empiriques nouveaux pour le modèle de Goldman-Rakic (1987, 1991, 1994; Goldman-Rakic & Selemon, 1997). Ce modèle considère qu'une perturbation de la mémoire de travail pourrait expliquer plusieurs manifestations liées à la schizophrénie. Les résultats obtenus dans le cadre de la thèse suggèrent que la MCT est à la base de plusieurs activités cognitives et expliquerait certains symptômes de la maladie (voir chapitre 5). Ce modèle suggère que la désorganisation de la pensée et du comportement serait associée à la

confusion et aux difficultés attentionnelles. En ce sens, une association positive a été observée entre les transpositions et les délires. De plus, une relation positive entre les erreurs d'intrusions et de transpositions dans le domaine verbal et les symptômes négatifs a été mise en lumière. Enfin, selon ce modèle, le cortex préfrontal occuperait un rôle central dans la génération de ces manifestations schizophréniques. La thèse ne permettait pas de se prononcer sur les circuits impliqués dans le modèle puisque la méthode utilisée ici ne permet pas la généralisation des résultats dans ce domaine. D'autres études sont nécessaires afin d'apporter des appuis au modèle de Goldman-Rakic.

Lignes directrices pour la remédiation cognitive. Les déficits cognitifs constituent des prédicteurs clés du fonctionnement social des personnes atteintes de schizophrénie. D'ailleurs, une récente méta-analyse évaluant l'efficacité de la remédiation cognitive (McGurk, Twamley, Sitzler, McHugo, & Mueser, 2007) montre que la remédiation de la cognition entraîne une amélioration des symptômes psychiatriques et du fonctionnement social. Plus spécifiquement, une amélioration de la MCT est possible chez les individus souffrant de schizophrénie et les coûts associés à cette remédiation sont acceptables (p.ex., Wykes et al., 2007). Différentes options thérapeutiques sont possibles, voici un exemple où les contributions théoriques issues de la présente étude pourraient mieux orienter la pratique clinique.

Offerlin-Meyer, Laroi, van der Linden et Danion (2007) suggèrent que l'amélioration de certaines composantes de la MCT, combinée à un entraînement écologique afin de généraliser les acquis, engendre une amélioration du fonctionnement social et une diminution des symptômes cliniques. Parmi les deux études de cas effectuées auprès d'individus souffrant de schizophrénie ayant un déficit de la MCT, un programme a été élaboré pour améliorer la charge mentale et la gestion de l'interférence (voir Duval, Coyette & Seron, 2007). La revalidation cognitive a été effectuée en deux périodes (Offerlin-Meyer et al., 2007). Dans un premier temps, la revalidation suggère des exercices cognitifs basés sur du matériel verbal (présentés auditivement ou visuellement) variant au plan de la complexité. De plus, des exercices cognitifs sont effectués en présence d'interférence. Des stratégies de double codage sont enseignées au patient. Dans un deuxième temps, la revalidation cognitive vise le transfert des acquis dans la vie réelle par

le biais de mises en situation. Les résultats suggèrent la présence d'une amélioration de la MCT se généralisant à une meilleure planification et qualité de vie du patient (Offerlin-Meyer et al., 2007). La charge mentale et l'effet d'interférence sont donc des processus cognitifs qui, une fois améliorés, peuvent faciliter le fonctionnement des individus atteints de schizophrénie.

Il serait pertinent d'inclure à ce type de remédiation, des tâches sollicitant davantage la MCT spatiale, en présence de distraction, puisque le déficit est également présent chez les individus en début d'évolution d'une psychose (Cellard, Tremblay, Lehoux, & Roy, 2007). Dans ce contexte, le choix des leurres devrait être effectué en évitant une trop grande distinction au plan perceptif puisque l'effet d'interférence peut être modulé chez les personnes souffrant de schizophrénie (voir chapitre 3). De plus, considérant que la symptomatologie est principalement reliée aux erreurs d'intrusions et de transpositions, il serait pertinent de développer des techniques de remémoration pouvant permettre le maintien du contexte temporel (diminuer les erreurs de transpositions). Des études à ce niveau seraient nécessaires pour améliorer la MCT et la symptomatologie schizophrénique.

Futurs outils pour le neuropsychologue clinicien. Le neuropsychologue peut bénéficier des tâches expérimentales développées en recherche puisque la neuropsychologie clinique et la psychologie expérimentale sont complémentaires. Par exemple, certaines tâches développées en psychologie cognitive ont été importées et validées (p.ex., paradigme de Stroop) à l'aide d'échantillons normatifs dans le but d'être utilisées en clinique dans une optique diagnostique (MacDonald III & Carter, 2002). Inversement, les tests neuropsychologiques stimulent le développement de nouvelles tâches expérimentales afin de combler des lacunes mises en évidence au fil des années de recherche et de clinique. Par exemple, le sous-test Empan spatial (en anglais, Spatial Span) utilisé en clinique possède des problèmes méthodologiques liés à la passation et un problème conceptuel concernant les processus mesurés (voir Berch, Krikorian & Huha, 1998 pour une discussion). En psychologie cognitive, certaines tâches ont été développées afin de combler ces lacunes méthodologiques. Un intérêt concernant les tâches évaluant le domaine spatial consiste à éliminer le codage verbal en tant que stratégie mnémonique (voir Yoo, Lee, Kim, Kang & Lee, 2006). La tâche de points (en anglais, Dot task) développée

par Jones, Farrand, Stuart et Morris (1995) en est un exemple. Cette tâche a été utilisée auprès d'une population clinique souffrant de schizophrénie en effectuant quelques variations expérimentales (voir chapitre 3) et pourrait éventuellement être utilisée en clinique.

Contributions méthodologiques

Évaluation de la chaîne causale dynamique. L'étude présente des forces et des limites devant être considérées afin de nuancer l'interprétation des résultats (voir chapitre 2). Cet examen sera effectué en considérant les facteurs pouvant influencer la chaîne causale dynamique explicative des déficits cognitifs en schizophrénie (voir Figure 1).

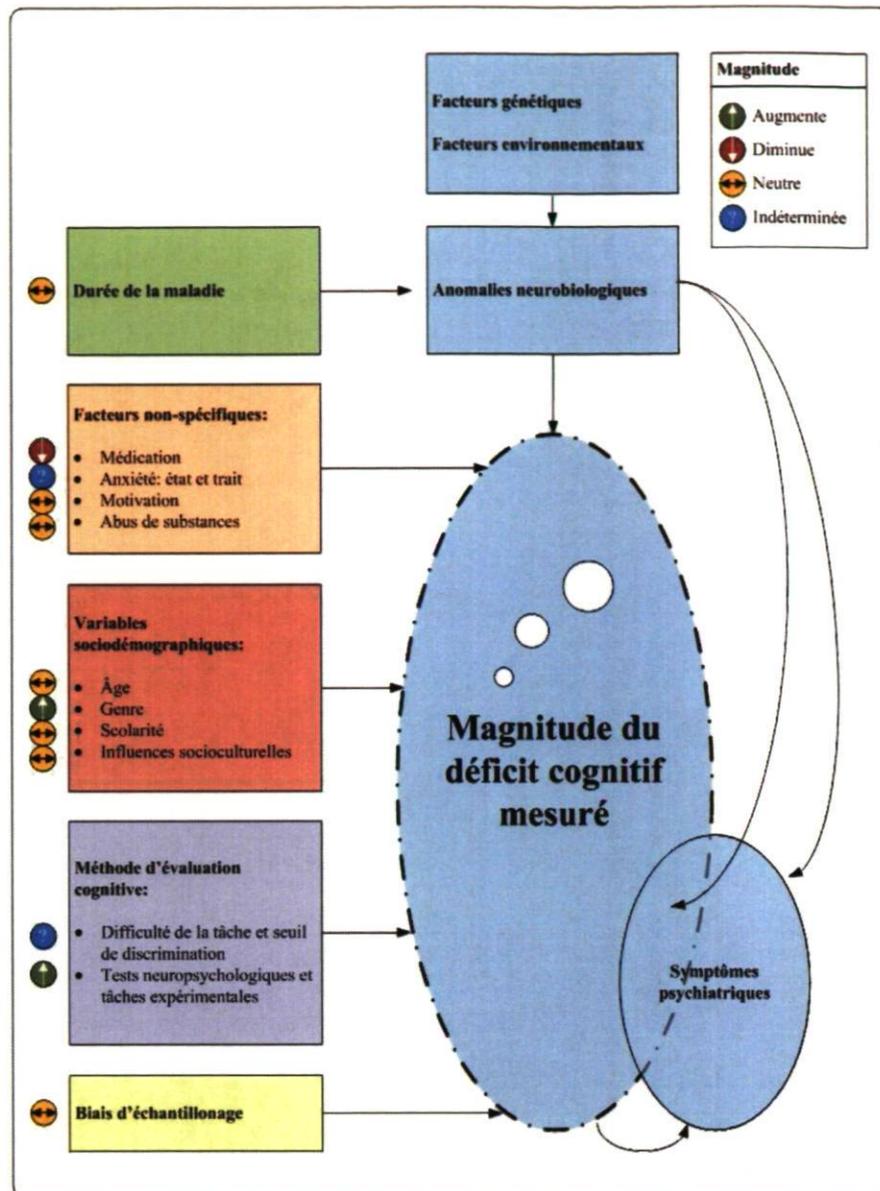


Figure 1. Examen méthodologique guidé par la chaîne causale dynamique.

D'abord, l'échantillon étant formé de patients en début d'évolution d'une psychose, l'effet à long terme des antipsychotiques (*Durée de la maladie*) et le biais de chronicité (*Biais d'échantillonnage*) ne peuvent être amenés comme hypothèses alternatives explicatives des déficits rencontrés (voir Braw et al., 2008).

Voici le constat relativement aux facteurs non spécifiques. Premièrement, les patients prennent tous une *médication* antipsychotique de seconde génération, excluant la

possibilité d'une médication adjuvante anticholinergique affectant la cognition. Deuxièmement, le niveau de stress n'ayant pas été mesuré objectivement, il est probable que les déficits évalués aient été augmentés par la présence de stress vécu par les patients évalués (*Anxiété: état et trait*). Troisièmement, les expérimentateurs ayant évalué les patients étaient qualifiés et des évaluations ont été cessées par le manque de *motivation* des personnes atteintes de schizophrénie pour être reprises ultérieurement. Quatrièmement, le taux de consommation de cannabis étant plus élevé chez la population atteinte de schizophrénie par rapport à la population dite normale, le fait que les patients consommant occasionnellement des substances illicites aient tout de même été admis assure une meilleure représentativité de l'échantillon évalué (*Abus de substances*).

L'influence des variables sociodémographiques sur les données obtenues est peu probable. Dans un premier temps, la variable liée à l'*âge* ne peut expliquer les déficits observés chez les groupes de patients puisque les patients étaient appariés aux témoins sur cet aspect. Dans un deuxième temps, les patients n'ont pas été appariés en fonction de la *scolarité*, excluant ainsi la possibilité de former des groupes témoins non représentatifs. Les patients auraient pu être appariés en considérant le niveau socio-économique des parents tel que recommandé dans les écrits scientifiques. Dans un troisième temps, l'appariement effectué selon la restriction au *genre* masculin uniquement (chapitres 4 et 5) suggère que les résultats obtenus sont probablement un peu plus déficitaires comparativement à un groupe mixte (voir chapitre 3). Dans un quatrième et dernier temps, les patients étaient pour la majorité des citoyens d'origine, excluant ainsi la possibilité que les *influences socioculturelles* puissent augmenter la magnitude des déficits rencontrés.

Concernant la méthode d'évaluation, les participants n'ont pas été appariés sur une condition contrôle (*Difficulté de la tâche et seuil de discrimination*). Or, ces procédures d'appariement sur les difficultés de la tâche sont laborieuses et peu rapportées dans les écrits scientifiques. Selon les résultats obtenus, il est possible d'exclure la présence d'un effet plancher reflétant une difficulté trop importante de la tâche. De plus, la tâche expérimentale utilisée a été construite sur mesure selon l'approche orientée sur les processus (*Tests neuropsychologiques et tâches expérimentales*). La tâche a permis d'évaluer la relation entre les différents processus cognitifs mesurés. Conséquemment, le

fait de ne pas calculer une moyenne entre des processus atteints et préservés fait probablement en sorte que les tailles d'effet obtenues sont plus élevées. L'inspection visuelle des données individuelles confirme une certaine variabilité dans l'échantillon de personnes souffrant de schizophrénie comparativement à leurs témoins (voir Annexe C). La différence entre les groupes semble moins évidente entre les apparentés non affectés en comparaison à leurs témoins (voir Annexe C). L'importance de considérer les différents facteurs influençant cette performance devient essentielle pour une meilleure compréhension de la cognition en schizophrénie.

En conclusion

La stratégie méthodologique préconisée dans la thèse – inclusion de personnes en début d'évolution d'une psychose, d'un groupe d'apparentés non atteints et de la création d'une tâche expérimentale construite sur mesure - a permis de raffiner la compréhension de la nature de l'atteinte cognitive en MCT chez des individus souffrants de schizophrénie. Le principal constat est que la MCT est caractérisée par une faible capacité et qu'une défaillance au plan de l'attention sélective accompagne les déficits mesurés. Il en ressort principalement que la MCT verbale est sensible à la vulnérabilité génétique à la schizophrénie. Toutefois, d'autres études seront nécessaires afin de reproduire ces résultats dans un échantillon indépendant et dans l'optique de répondre aux critères exigés afin de constituer un endophénotype. L'association positive entre les erreurs de transpositions produites en MCT verbale et spatiale et les délires constitue un nouveau résultat. La présence d'une confusion temporelle s'avère pertinente à considérer en tant que cible d'intervention dans le contexte d'une remédiation cognitive et dans le cadre d'études pharmacologiques.

Références

- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*, 4(11), 417-423.
- Baddeley, A., & Hitch, G. (1974). Working memory. In G. H. B. (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol. 8, pp. 47--89). New York: Academic Press.
- Barch, D. M. (2006). What can research on schizophrenia tell us about the cognitive neuroscience of working memory? *Neuroscience*, 139(1), 73-84.
- Berch, D. B., Krikorian, R., & Huha, E. M. (1998). The Corsi block-tapping task: methodological and theoretical considerations. *Brain Cogn*, 38(3), 317-338.
- Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Kioperlidou, K., & Karavatos, A. (2004). Relationship between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. *Compr Psychiatry*, 45(5), 392-400.
- Braw, Y., Bloch, Y., Mendelovich, S., Ratzoni, G., Gal, G., Harari, H., et al. (2008). Cognition in young schizophrenia outpatients: comparison of first-episode with multiepisode patients. *Schizophr Bull*, 34(3), 544-554.
- Brébion, G., Gorman, J. M., Malaspina, D., & Amador, X. (2005). A model of verbal memory impairments in schizophrenia: two systems and their associations with underlying cognitive processes and clinical symptoms. *Psychol Med*, 35(1), 133-142.
- Cellard, C., Tremblay, S., Lehoux, C., & Roy, M. A. (2007). Processing spatial-temporal information in recent-onset schizophrenia: the study of short-term memory and its susceptibility to distraction. *Brain Cogn*, 64(3), 201-207.
- Duval, J., Coyette, F., & Seron, X. (2007). Programme multifactoriel, cognitif et écologique de rééducation de l'administrateur central de la mémoire de travail. Dans G. Aubin, F. Coyette, P. Pradat-Diehl, & C. Vallat-Azouvi (Eds.), *Neuropsychologie de la mémoire de travail* (pp. 211-240). Solal: Marseille.
- Frith, C. (1995). Functional imaging and cognitive abnormalities. *Lancet*, 346(8975), 615-620.
- Goldman-Rakic, P. S. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behaviour by representational memory (chap.9). In Plum (Ed.), *Handbook of physiology: The nervous system* (pp. 373-417). Bethesda, MD: American Physiological Society.
- Goldman-Rakic, P. S. (1991). Prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: The relevance of working memory. In C. a. J. E. Barrett (Ed.), *Psychopathology and the brain* (pp. pp. 1-23.). New York: Raven Press.
- Goldman-Rakic, P. S. (1994). Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 6(4), 348-357.
- Goldman-Rakic, P. S., & Selemon, L. D. (1997). Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 23(3), 437-458.
- Gottesman, II, & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160(4), 636-645.
- Guérard, K., & Tremblay, S. (2008). Revisiting evidence for modularity and functional equivalence across verbal and spatial domains in memory. *J Exp Psychol Learn*

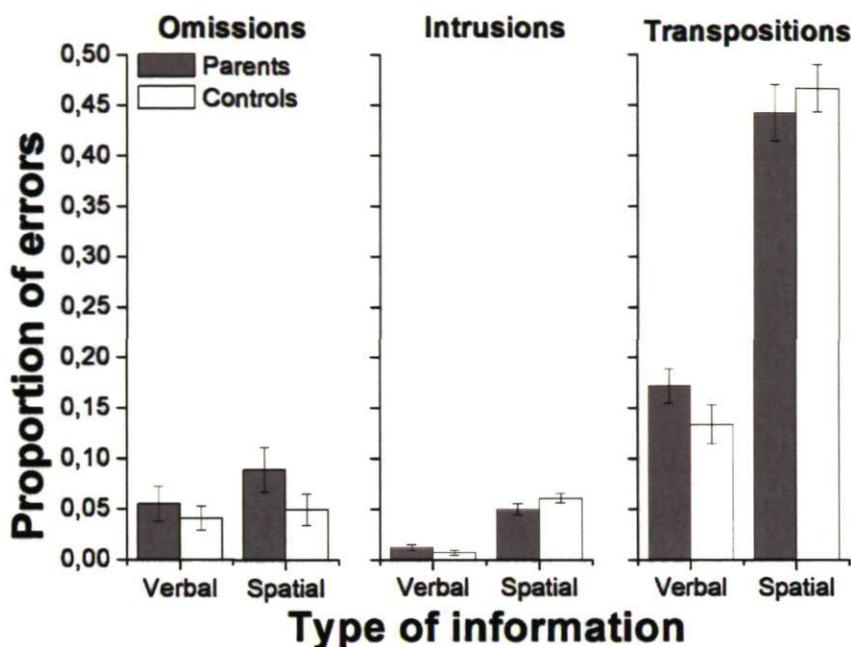
- Mem Cogn*, 34(3), 556-569.
- Gur, R. E., Calkins, M. E., Gur, R. C., Horan, W. P., Nuechterlein, K. H., Seidman, L. J., et al. (2007). The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bull*, 33(1), 49-68.
- Jones, D., Farrand, P., Stuart, G., & Morris, N. (1995). Functional equivalence of verbal and spatial information in serial short-term memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 21(4), 1008-1018.
- Knight, R. A., & Silverstein, S. M. (2001). A process-oriented approach for averting confounds resulting from general performance deficiencies in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 110(1), 15-30.
- Lavie, N. (2005). Distracted and confused?: selective attention under load. *Trends Cogn Sci*, 9(2), 75-82.
- MacDonald III, A. W., & Carter, C. S. (2002). Cognitive experimental approaches to investigating impaired cognition in schizophrenia: a paradigm shift. *J Clin Exp Neuropsychol*, 24(7), 873-882.
- Majerus, S. La mémoire à court terme verbale et les interactions avec le langage. Dans G. Aubin, F. Coyette, P. Pradat-Diehl, & C. Vallat-Azouvi (Eds.), *Neuropsychologie de la mémoire de travail* (pp. 55-86). Solal: Marseille.
- McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzer, D. I., McHugo, G. J., & Mueser, K. T. (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 164(12), 1791-1802.
- Minas, R. K., & Park, S. (2007). Attentional window in schizophrenia and schizotypal personality: Insight from negative priming studies. *Appl Prev Psychol*, 12(3), 140-148.
- Nairne, J. S. (1990). A feature model of immediate memory. *Mem Cognit*, 18(3), 251-269.
- Nestor, P. G., Akdag, S. J., O'Donnell, B. F., Niznikiewicz, M., Law, S., Shenton, M. E., et al. (1998). Word recall in schizophrenia: a connectionist model. *Am J Psychiatry*, 155(12), 1685-1690.
- Offerlin-Meyer, I., Larøi, F., Van Der Linden, M., & Danion, J.-M. (2007). Prise en charge des troubles de la mémoire de travail dans la schizophrénie. Dans G. Aubin, F. Coyette, P. Pradat-Diehl, & C. Vallat-Azouvi (Eds.), *Neuropsychologie de la mémoire de travail* (pp. 277-291). Solal: Marseille.
- Saperstein, A. M., Fuller, R. L., Avila, M. T., Adami, H., McMahan, R. P., Thaker, G. K., et al. (2006). Spatial working memory as a cognitive endophenotype of schizophrenia: assessing risk for pathophysiological dysfunction. *Schizophr Bull*, 32(3), 498-506.
- Tehan, G., & Lalor, D. M. (2000). Individual differences in memory span: the contribution of rehearsal, access to lexical memory, and output speed. *Q J Exp Psychol A*, 53(4), 1012-1038.
- Tuulio-Henriksson, A., Arajärvi, R., Partonen, T., Haukka, J., Varilo, T., Schreck, M., et al. (2003). Familial loading associates with impairment in visual span among healthy siblings of schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*, 54(6), 623-628.
- Wykes, T., Reeder, C., Landau, S., Everitt, B., Knapp, M., Patel, A., et al. (2007). Cognitive remediation therapy in schizophrenia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 190, 421-427.

Yoo, H. J., Lee, S. A., Kim, S. Y., Kang, J. G., & Lee, J. G. (2006). Compromised memory function in schizophrenia and temporal lobe epilepsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 18(2), 199-207.

Annexe A

Analyse des erreurs chez les apparentés non atteints

Analysis of memory errors in unaffected parents (memory set-size of 7)



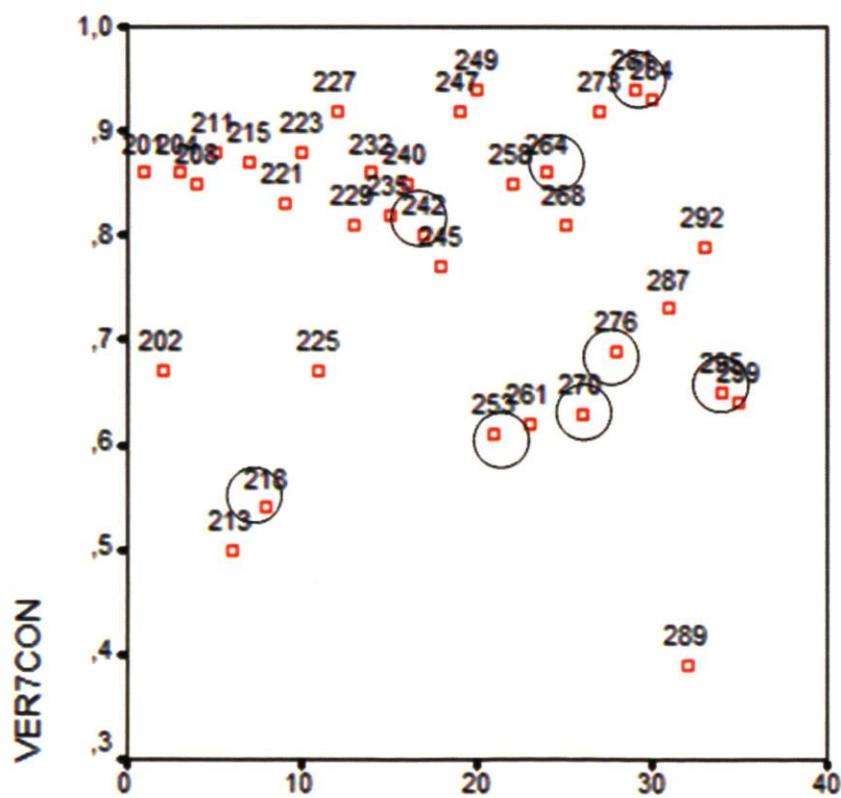
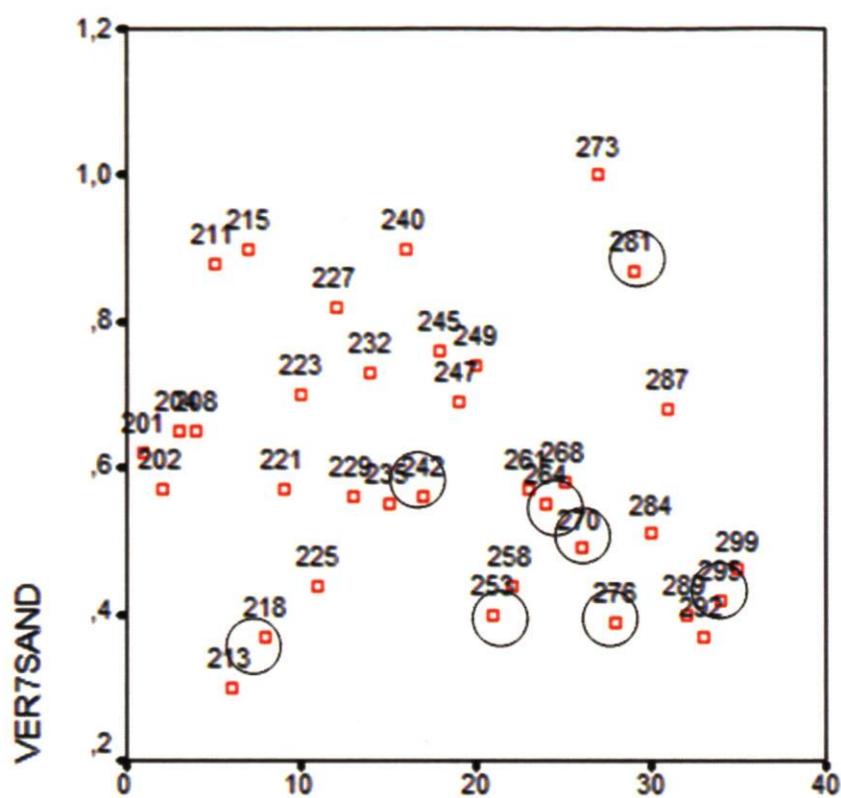
Omissions. The main effect of Type of information was not significant, $F(1, 68) = 2.44$, $MSE = .007$, $p = .12$. The interaction Type of information X Group was not significant, $F(1, 68) = .87$, $MSE = .007$, $p = .35$. The main effect of Group was not significant, $F(1, 68) = 1.78$, $MSE = .014$, $p = .19$.

Intrusions. The main effect of Type of information was significant, $F(1, 68) = 135.09$, $MSE = .0005$, $p < .001$, reflecting more frequent transpositions for spatial information. The interaction Type of information X Group was not significant, $F(1, 68) = 4.14$, $MSE = .0005$, $p = .05$. The main effect of Group was not significant, $F(1, 68) = .436$, $MSE = .0007$, $p = .51$.

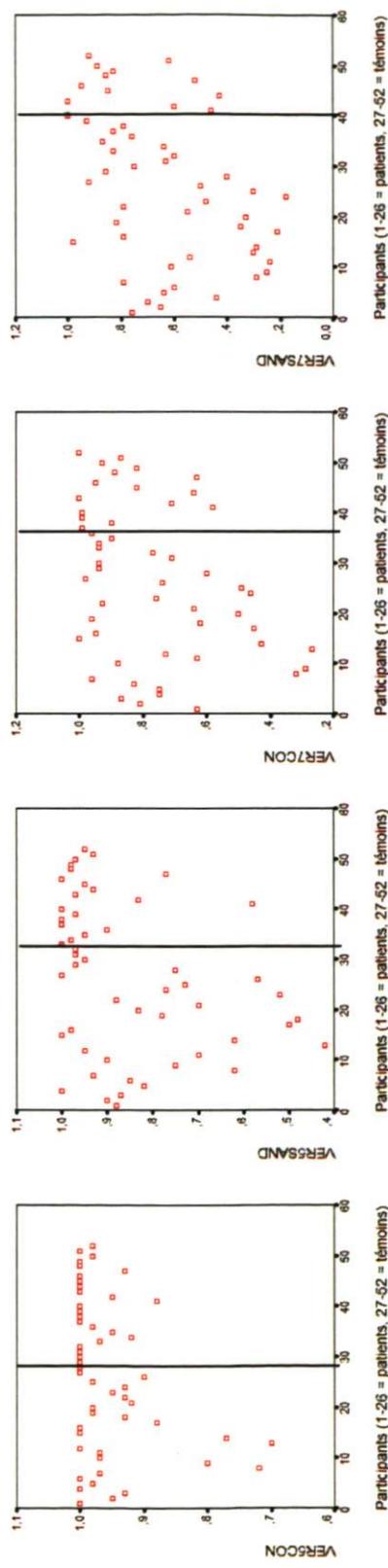
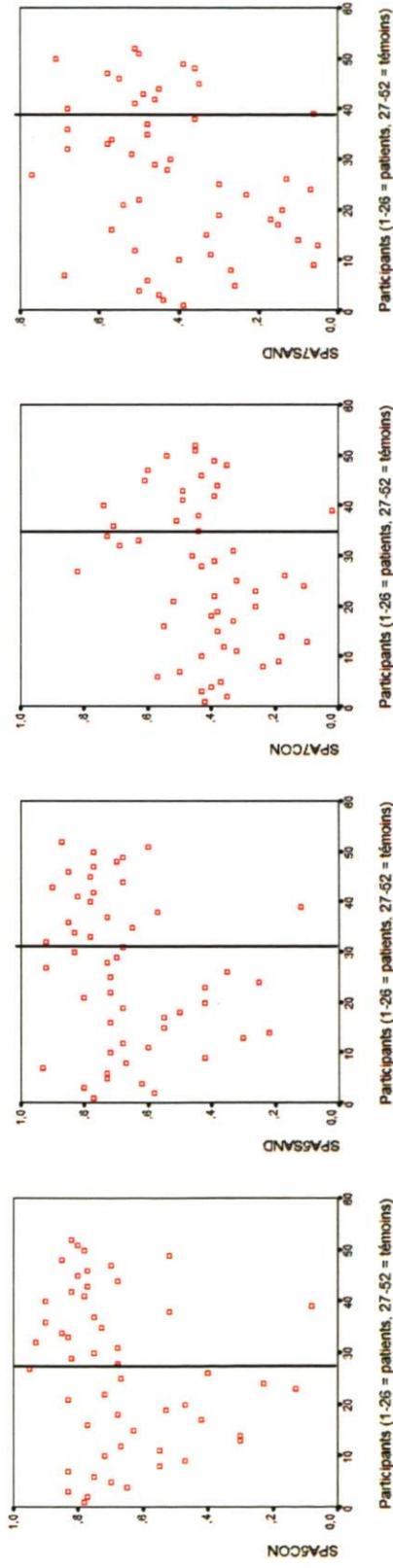
Transpositions. The main effect of Type of information was significant, $F(1, 68) = 253.51$, $MSE = .013$, $p < .001$, reflecting that the production of intrusions was higher for spatial information. The interaction Type of information X Group was not significant, $F(1, 68) = 2.76$, $MSE = .013$, $p = .10$. The main effect of Group was not significant, $F(1, 68) = .07$, $MSE = .022$, $p = .80$.

Annexe B

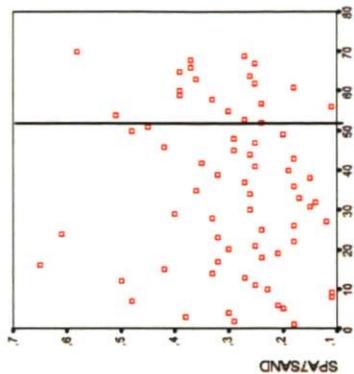
Données pour les parents étant considérés en tant que porteurs le plus probable



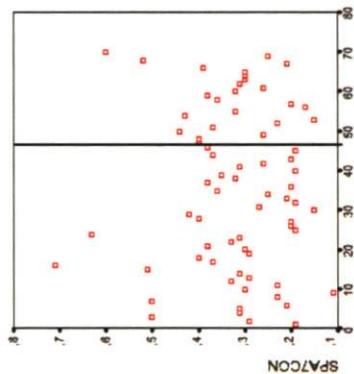
Annexe C
Données individuelles



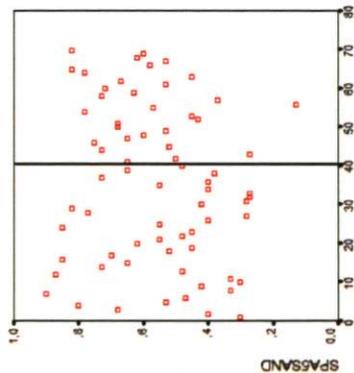
Proportion de rappel correct (maximum = 1) pour les personnes souffrant de schizophrénie et leurs participants témoins pour chacune des conditions expérimentales (chapitre 4). Abréviations : SPA5CON (domaine spatial, 5 items, condition contrôle); SPA5SAND (domaine spatial, 5 items, condition sandwich); SPA7CON (domaine spatial, 7 items, condition contrôle); SPA7SAND (domaine spatial, 7 items, condition sandwich); VER5CON (domaine verbal, 5 items, condition contrôle); VER5SAND (domaine verbal, 5 items, condition sandwich); VER7CON (domaine verbal, 7 items, condition contrôle); VER7SAND (domaine verbal, 7 items, condition sandwich).



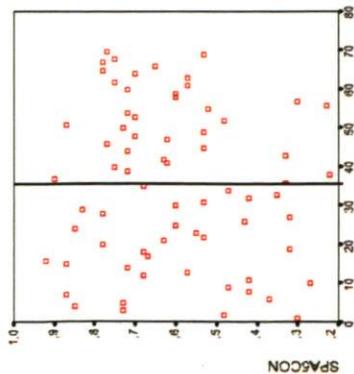
Participants (1-35 = parents, 36-70 = témoins)



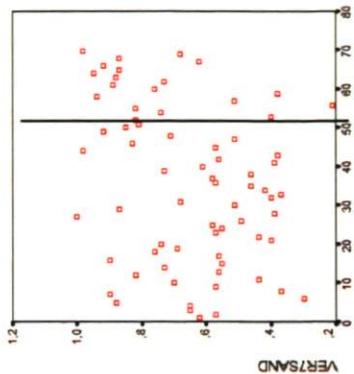
Participants (1-35 = parents, 36-70 = témoins)



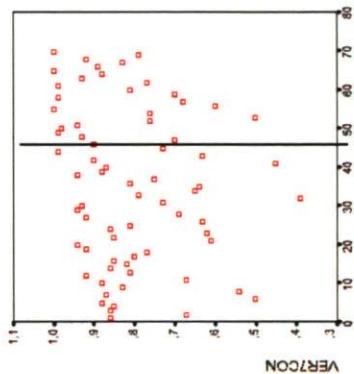
Participants (1-35 = parents, 36-70 = témoins)



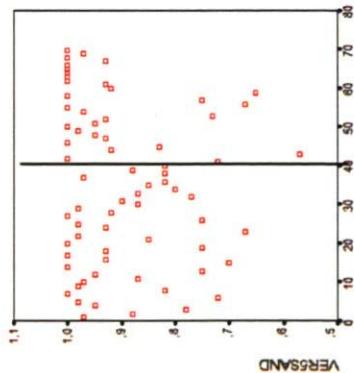
Participants (1-35 = parents, 36-70 = témoins)



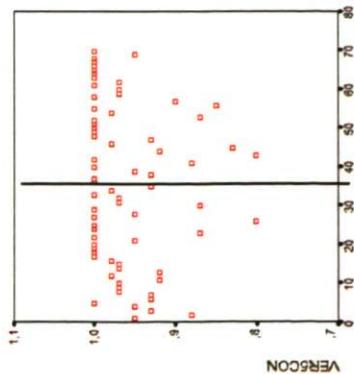
Participants (1-35 = parents, 36-70 = témoins)



Participants (1-35 = parents, 36-70 = témoins)

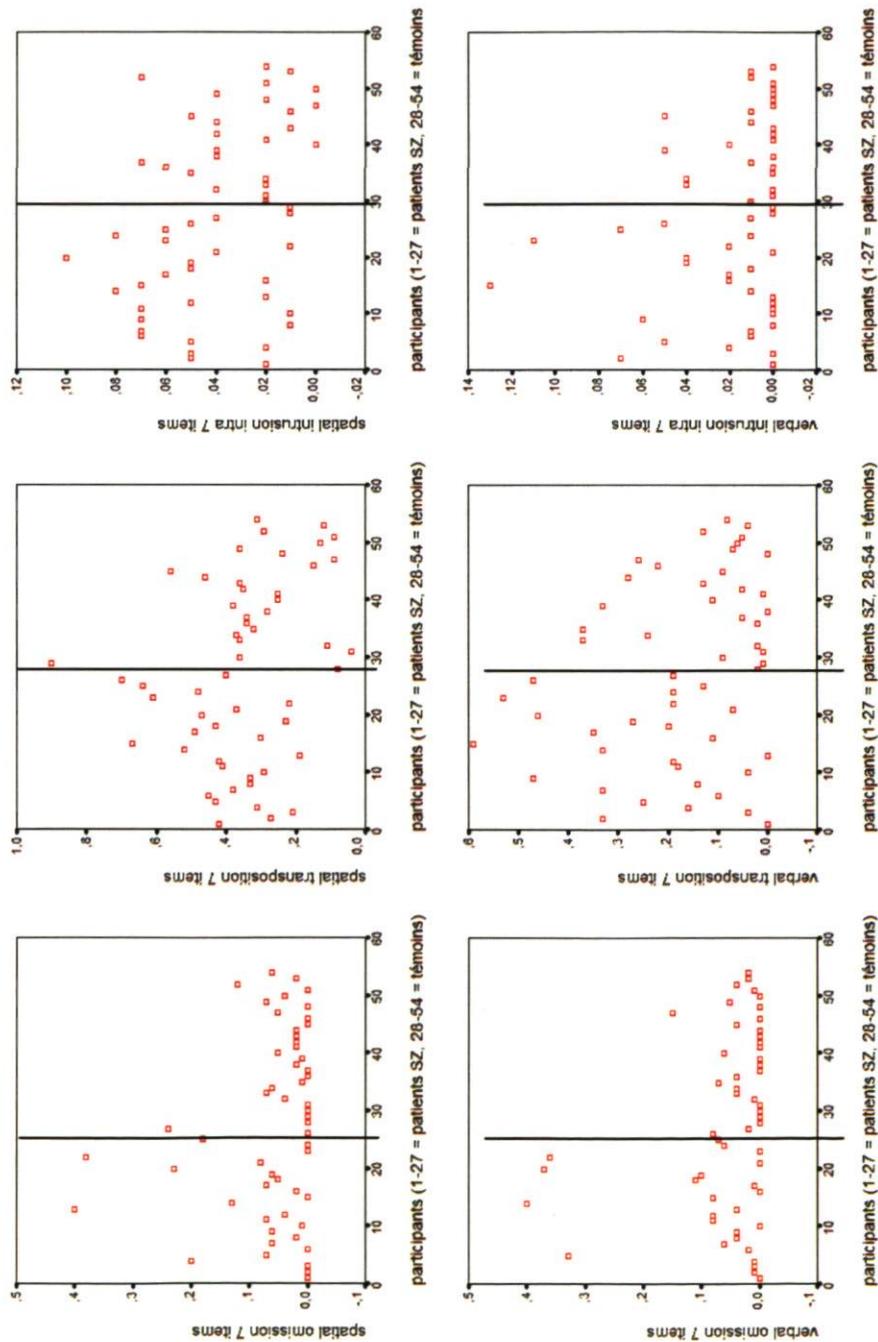


Participants (1-35 = parents, 36-70 = témoins)

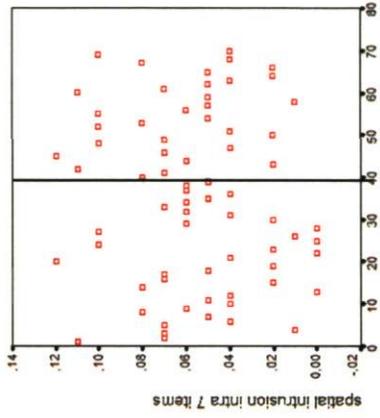


Participants (1-35 = parents, 36-70 = témoins)

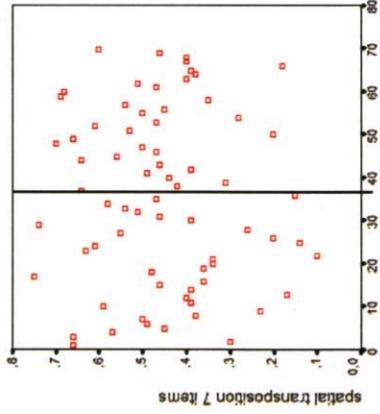
Proportion de rappel correct (maximum = 1) pour les parents des personnes souffrant de schizophrénie et leurs participants témoins pour chacune des conditions expérimentales (chapitre 4). Abréviations : SPA5CON (domaine spatial, 5 items, condition contrôle); SPA7SAND (domaine spatial, 5 items, condition sandwich); SPA7CON (domaine spatial, 7 items, condition contrôle); SPA7SAND (domaine spatial, 7 items, condition sandwich); VER5CON (domaine verbal, 5 items, condition contrôle); VER5SAND (domaine verbal, 5 items, condition sandwich); VER7CON (domaine verbal, 7 items, condition contrôle); VER7SAND (domaine verbal, 7 items, condition sandwich).



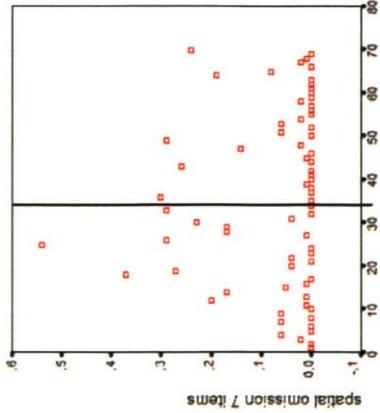
Proportion d'erreurs produites (maximum = 1) pour les personnes souffrant de schizophrénie et leurs participants témoins pour chacun des types d'erreurs (omissions, transpositions et intrusions) en fonction du type d'information (spatial, verbal) (chapitre 5).



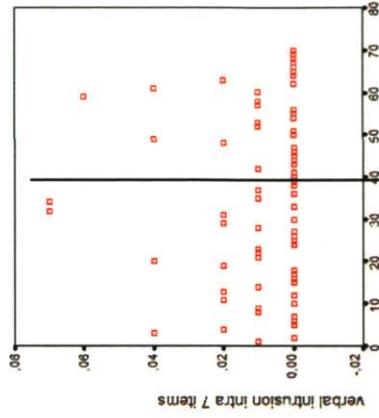
participants (1-35 = parents, 36-70 = témoins)



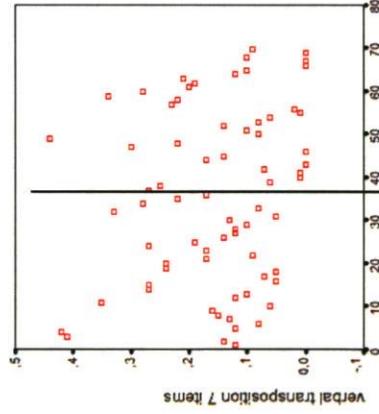
participants (1-35 = parents, 36-70 = témoins)



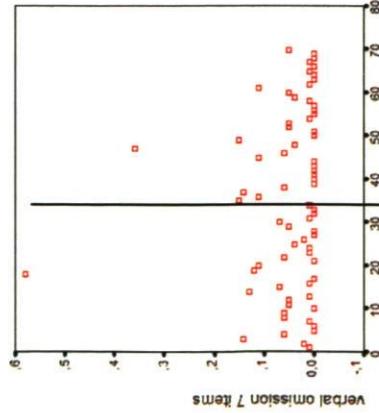
participants (1-35 = parents, 36-70 = témoins)



participants (1-35 = parents, 36-70 = témoins)



participants (1-35 = parents, 36-70 = témoins)



participants (1-35 = parents, 36-70 = témoins)

Proportion d'erreurs produites (maximum = 1) pour les parents des personnes souffrant de schizophrénie et leurs participants témoins pour chacun des types d'erreurs (omissions, transpositions et intrusions) en fonction du type d'information (spatial, verbal) (données présentées à l'Annexe A).