Étude de la métamémoire et de la mémoire chez l'homme normal et sous l'effet de médicaments psychotropes

Responsable scientifique : Élisabeth BACON

Elisabeth BACON
INSERM Unité 405
(psychopathologie et pharmacologie de la cognition)
Hôpitaux Universitaires – Clinique Psychiatrique
1 place de l'Hôpital
67091 STRASBOURG Cedex
Tél. : 03 88 11 64 60/Fax : 03 88 11 64 46
E-mail : bacon@alsace.u-strasbg.fr

Sous-thèmes dont relève ce projet :
Mémoire
Autres troubles : conscience et métamémoire, erreurs linguistiques, molécules amnésiantes
Schizophrénie

Équipes partenaires

- Laboratoire Travail et Cognition, UMR 5551 CNRS - Université Toulouse le Mirail, Maison de la Recherche, 5 allées Antonio Machado, F- 31058 TOULOUSE cedex 1 (Tél. : 05 61 50 35 29/Fax : 05 61 50 35 33)
- Laboratoire de Psychologie Sociale de la Cognition, LAPSCO - UMR 6024 CNRS, Université Blaise Pascal, 34 Avenue Carnot, 63037 Clermont-Ferrand Cedex (Tél. : 04 73 40 62 55/Fax : 04 73 40 64 82)
- Unité de Psychologie Cognitive Université Catholique de Louvain la Neuve, 20 voie du Roman Pays, B-1348 Louvain la Neuve - Belgique (Tél. : 32 10 474 380/Fax : 32 10 473 774)

Résumé signalétique

Les connaissances et croyances de chacun sur sa mémoire et les comportements mnésiques qui en résultent constituent la *métamémoire*. Deux composantes de la métamémoire interagissent : *l'évaluation et le contrôle*. L'individu est capable d'estimer sa connaissance ou la difficulté d'une tâche. Cette conscience constitue la composante *évaluation*. À partir des informations fournies par l'*évaluation*, et en fonction de la situation, le sujet va *contrôler* son comportement, c'est-à-dire poursuivre la recherche ou non, choisir une stratégie d'apprentissage, produire une réponse ou non, etc. Un trouble de mémoire peut donc résulter de perturbations à divers niveaux de l'évaluation et/ou du contrôle, et les diverses formes de mémoire peuvent être concernées. Nous avons par ailleurs posé l'hypothèse que la relation avec la mémoire de certaines professions pourrait avoir des conséquences sur leur métamémoire.

Métamémoire et appartenance socio-professionnelle. L'objectif est d'étudier chez les sujets sains les variations métacognitives induites par l'activité professionnelle. À l'aide d'un questionnaire (Metamemory Inventory in Adulthood), nous avons dressé le profil des connaissances métamnésiques (stratégies, difficulté d'une tâche, limites, etc.), de 4 groupes (enseignants, comédiens et chanteurs d'opéra, informaticiens, et témoins). Nous avons ensuite étoffé le groupe des comédiens et testé les effets de l'âge (de 18 à 76 ans). Les comédiens et des serveurs de café ont aussi passé des tests en laboratoire pour mesurer leurs capacités d'évaluation et de contrôle (allocation du temps d'étude, changement de stratégies). Les tâches présentent des enjeux et des utilités pour les professionnels étudiés, et permettent de traiter du rôle de l'expertise sur les activités métamnésiques, la prise de décision, etc.

Mémoire, métamémoire et benzodiazépines. Les benzodiazépines sont des médicaments anxiolytiques très consommés, et constituent en outre un outil pharmacologique précieux pour la compréhension de la mémoire normale : en effet, nous sommes en mesure de provoquer expérimentalement une amnésie qui est soit temporaire (dans le cas de la mémoire épisodique) soit réversible (pour la mémoire sémantique). L'analyse linguistique des erreurs sémantiques produites sous Lorazepam (LZ), (réalisée par L. Paire-Ficout, psycholinguiste en CJC Cognitique), a mis en évidence des troubles particuliers du comportement cognitif, avec des erreurs sémantiques et de persévération. L'hypothèse est que le lorazepam perturbe les mécanismes d'inhibition des réponses non pertinentes. Pour mieux comprendre ce déficit d'inhibition, nous avons conduit plusieurs expériences. Les sujets sous LZ sont plus fréquemment dans une situation cognitive d'inaccessibilité transitoire d'une information connue (comme quand on a *le mot sur le bout de la langue*), et présentent en parallèle une perturbation métacognitive de l'évaluation, les sujets attribuant improprement un jugement élevé à une information fausse. Le contrôle de la mémoire qui s'ensuit est perturbé, les sujets produisant plus d'erreurs que les placebos. L'effet anxiolytique du lorazepam sur la résolution de conflit semble précisément impliqué

dans la perturbation de mémoire sémantique. L'étude des effets du lorazepam sur les processus de traitement de l'information a révélé que les sujets sous LZ sont également plus sensibles aux *illusions sémantiques* (incapacité à détecter une incongruité). Les résultats montrent donc l'existence d'un traitement sémantique altéré mais aussi des déficits de contrôle dans la production d'une réponse. Des déficits d'évaluation et de contrôle sont également présents dans des tâches nécessitant un apprentissage.

Mots-clés : Mémoire • métamémoire • conscience • benzodiazepine • évaluation

Nombre de participants : *Équipe des Neurosciences* : 1 chercheur (32 mois), 1 Professeur d'Université et Hospitalier (2 mois), 1 doctorante (12 mois). Personnel technique : 2 techniciens de recherche (6 mois), 1 maintenance informatique (3 mois), 1 informaticien (4 mois), 7 médecins (2 mois), 1 psychologue (10 mois), 5 infirmières (surveillance des sujets hors périodes de test). *Équipes des Sciences Humaines et Sociales* : 5 enseignants-chercheurs (29 mois), 1 post-doc (12 mois).
Nombre total d'hommes-mois : Personnel de recherche : 87 mois. Personnel technique : 28 mois (+ surveillance infirmière).

Rappel des enjeux et objectifs fixés à l'origine

La métamémoire tient actuellement une place importante parmi les nouvelles conceptualisations de la mémoire. La métamémoire concerne *les connaissances et les croyances de chacun sur sa propre mémoire et sur la mémoire humaine en général.* Elle inclut la connaissance de ses propres perceptions, mémoires, décisions et actions, et les états subjectifs de conscience qui les accompagnent. Elle intervient dans la sélection, l'accumulation et l'évaluation de l'expérience, et par là même, dans la construction de l'individualité. Ce *savoir sur son propre savoir* a un impact la mémoire et le comportement des individus, en particulier chez les sujets souffrant de troubles de mémoire. L'objectif est d'étudier chez les participants sains les variations métacognitives induites par l'activité professionnelle et d'étudier les troubles de la mémoire et de la métamémoire induits par les médicaments anxiolytiques de la famille des benzodiazépines (BZD). Ces recherches ont un intérêt tant appliqué que fondamental : elles permettront une meilleure compréhension des troubles de mémoire et du comportement des sujets sous médicament. En outre, la benzodiazépine constitue un outil qui permet d'aller plus loin dans la compréhension des mécanismes cognitifs normaux, en induisant une amnésie qui est soit temporaire (dans le cas de la mémoire épisodique) soit réversible (pour la mémoire sémantique). Enfin, les perturbations des états de conscience semblent être des déterminants critiques des anomalies de comportement observées dans la schizophrénie (Bacon et al., 2001 ; Danion et al, 2001). Certains des paradigmes expérimentaux mis au point pour ce contrat (accès aux informations partielles, contrôle de l'apprentissage, attributs sémantiques de la réponse) seront adaptés et modifiés en fonction des exigences particulières liées à la psychopathologie, et pourront permettre de mieux comprendre les troubles de la mémoire, de la métamémoire et de la conscience dans la schizophrénie.

Les recherches se basent sur les méthodes relatives à la cognition de la psychologie expérimentale, de la psychologie sociale et du travail, et de la psycholinguistique, et incluent des protocoles de recherche cliniques *sans bénéfice individuel direct* (loi Huriet). Les références théoriques mettent l'accent sur le rôle du contexte lors de la récupération des informations.

la synergie des équipes Neurosciences et Sciences humaines et Sociales a été extrêmement enrichissante. Elle a permis notamment d'analyser la nature linguistique des erreurs de mémoire sémantique produites par les sujets sous lorazepam, et de mettre au point des paradigmes expérimentaux visant à expliquer ces troubles transitoires de mémoire, et à faire des généralisations aux sujets sains. En particulier, les phénomènes sous-tendant le modèle explicatif du *« mot sur le bout de la langue »* se trouvent à l'intersection des théories de la mémoire, du langage, de la psychologie sociale et de la cognititon, et cette étude n'aurait pas pu être menée à bien sans cette collaboration Neurosciences-SHS.

Calendrier des travaux effectués et planifiés

- Connaissances métamnésiques et appartenance socioprofessionnelle avec N. Huet : recueil des questionnaires MIA, tests liés aux expertises professionnelles, calculs des premiers résultats.
- Analyse linguistique des réponses fausses en mémoire sémantique fournies par les sujets sous l'effet de la molécule amnésiante lorazepam : avec L. Paire-Ficout : printemps 2001.
- Protocoles pharmacologiques destinés à évaluer les effets du lorazepam sur la mémoire et la métamémoire :

avec M. Izaute : - Printemps 2000 : information partielle pour la mémoire épisodique
- Printemps 2001 : jugements d'apprentissage
avec M. Izaute et L. Paire-Ficout : exploration des erreurs sémantiques
- Printemps 2001 : protocole « illusion de Moïse »
- Automne 2001 : protocole « mot sur le bout de la langue ».

avec G Lories : Automne 2002 – Printemps 2003 : Familiarité et conjonction illusoire le calendrier des essais cliniques de la clinique psychiatrique où sont réalisés tous les protocoles pharmacologiques ne nous permet pas de mettre en œuvre ce protocole avant la fin de l'année 2002)

Résumé des résultats effectivement atteints

Connaissances métamnésiques et appartenance socioprofessionnelle

L'objet de cette opération consiste à tester l'hypothèse selon laquelle la sollicitation de l'activité mnésique au cours de la vie professionnelle permet aux sujets de construire des connaissances plus élaborées sur leur mémoire et de limiter les effets de l'âge sur le déclin des capacités mnésiques. À l'aide d'un questionnaire (Metamemory Inventory in Adulthood), nous avons dressé le profil des connaissances métamnésiques (stratégies, difficulté d'une tâche, limites, etc.), de 4 groupes de 30 sujets (enseignants, comédiens et chanteurs d'opéra, informaticiens, et témoins). Les résultats montrent que les enseignants se révèlent plus anxieux que les autres lors d'une sollicitation mnésique spontanée. On relève aussi des tendances, les enseignants et les informaticiens semblant plus conscients d'un effet de l'âge sur la performance, les enseignants semblant estimer avoir une moins bonne mémoire que les autres groupes (Équipe Neurosciences, Elisabeth Bacon). Puis, l'effet de la variable âge est examiné chez des comédiens de théâtre vs. population contrôle. Les résultats montrent que chez les comédiens, les âgés disent utiliser davantage de stratégies mnésiques internes que les jeunes alors qu'un résultat inverse s'observe chez les sujets contrôle. Et enfin, en référence à Nelson et Narens (1990), l'activité d'évaluation a été évaluée chez des comédiens et des serveurs de café, par des jugements d'apprentissage et des jugements de confiance et les processus d'autorde contrôle par l'allocation du temps d'étude et le changement de stratégies. Les premiers résultats montrent une supériorité des performances et des activités d'évaluation chez les comédiens et les serveurs par rapport aux sujets contrôle. Ces deux derniers aspects sont le fruit de la collaboration entre les premiers résultats de l'Equipe de Neurosciences psychopathologie et pharmacologie de la cognition (Elisabeth Bacon) et les compétences en psychologie du travail de l'Equipe SHS travail et cognition (Nathalie Huet).

Analyse linguistique des réponses fausses en mémoire sémantique fournies par les sujets sous l'effet de la molécule amnésiante lorazepam :

L. Paire-Ficout, psycholinguiste en CJC Cognitique, a réalisé l'analyse linguistique des réponses fausses produites par les sujets sous lorazepam lors des expériences antérieures de l'équipe de Neurosciences (Bacon et al., 1998). En effet, les sujets sous lorazepam fournissaient spontanément autant de réponses à des questions de culture générale que les sujets sous placebo, mais plus de réponses fausses, alors même que leur niveau de connaissance est similaire. L'analyse linguistique nous a permis de montrer que les sujets sous lorazepam produisent davantage d'erreurs de substitutions sémantiques, et de persévérations, alors que le nombre de substitutions phonologiques n'est pas affecté par le médicament. D'autres différences sont observées, les sujets sous lorazepam fournissant notamment plus de mots plus fréquents que la cible.

Protocoles pharmacologiques destinés à évaluer les effets du lorazepam sur la mémoire et la métamémoire

Conditions de réalisation des recherches sur les personnes :

Il s'agit d'études contrôlées contre placebo, réalisées selon la méthode du double aveugle. Nous utilisons la benzodiazépine lorazépam (Témesta). Pour le protocole en collaboration avec G. Lories, les sujets seront leur propre témoin et passeront trois fois les tests (une fois sous placebo, une fois sous lorazepam, et une fois sous l'effet d'une autre benzodiazépine, le diazepam). Le matériel utilisé est du matériel linguistique ou des images, et est construit par les chercheurs pour chaque test : questions de culture générale, questions illusoires, paires de mots ou langue fictive, etc. Chaque sujet est testé individuellement en présence d'un expérimentateur. Les tests sont informatisés. Les jugements métacognitifs sont exprimés par le sujet sur des Echelles Visuelles Analogiques (EVA). Toutes les études menées chez des volontaires sains recevant des médicaments ou chez des patients sont réalisées dans le cadre de la loi Huriet. Nos travaux entrent dans la catégorie des *recherches sans bénéfice individuel direct*, et imposent pour chaque protocole la souscription d'une assurance, l'obtention de l'avis favorable d'un CCPPRB (Comité Consultatif pour la protection des personnes se prêtant aux recherches biomédicales), l'information des sujets qui se prêtent à la recherche et leur consentement écrit. Un entretien et un examen clinique sont réalisés préalablement à l'inclusion des sujets, pour vérifier les critères d'exclusion. Par ailleurs, un bilan cognitif est réalisé pour chaque participant et la randomisation des sujets tient compte de leurs performances à ces prétests. Une infirmière est préposée à la surveillance des sujets en dehors des périodes de tests.

Tous les protocoles pharmacologiques ont été réalisés sous la direction d'Elisabeth Bacon (équipe Neurosciences) au sein du Service de Psychiatrie I qui est habilité pour ce type de recherches et avec lequel l'unité INSERM est étroitement associée. Tous nos protocoles ont obtenu l'accord du CCPPRB.

Exploration des hypothèses explicatives pour les erreurs sémantiques produites sous lorazepam). À partir des résultats de l'analyse linguistique des erreurs produites sous lorazepam, nous avons construit et réalisé deux protocoles pharmacologiques pour tenter d'expliquer l'origine des erreurs observées. L'idée était d'explorer sous l'effet du lorazepam les situations naturelles dans lesquelles les sujets sains peuvent se trouver en situation d'amnésie transitoire. Le matériel expérimental a été construit par l'équipe SHS de Marie Izaute (psychologie sociale de la cognition) avec le CJC Laurence Paire-Ficout. Les mises au point des expériences et les prétests de faisabilité ont été réalisés dans l'équipe Neurosciences (Elisabeth Bacon) et l'équipe SHS de Marie Izaute. Les calculs et interprétations des résultats sont le fruit d'un travail commun.

- Illusion de Moïse. Cette expérience n'était pas prévue dans le projet initial, mais nous a paru essentielle au vu des résultats de l'analyse linguistique. Nous avons soumis les par-

ticipants à des incongruités sémantiques. La détection des incongruités est moins importante chez les participants sous lorazepam : ils répondront par exemple plus fréquemment « deux », à la question « combien d'animaux de chaque espèce Moïse a-t-il emmenés dans l'arche ? » (l'incongruité réside dans le fait qu'il s'agit de *Noé*). La plus grande sensibilité à cet « effet Moïse » (Hannon et Daneman, 2001) semble faire suite à un traitement incomplet des informations présentes dans la question. (Paire-Ficout, Izaute & Bacon, soumis ; résultats communiqués en congrès).

Mot sur le bout de la langue. — Nous avons exploré l'exacerbation sous l'effet du lorazépam d'un trouble de mémoire et de production du langage qui affecte occasionnellement les individus sains : la *microamnésie* temporaire et réversible qui touche les sujets lorsqu'ils ont « le mot sur le bout de la langue ». Cette situation cognitive très particulière est considérée par les chercheurs comme une « fenêtre ouverte sur l'échec d'un processus de récupération », et une occasion unique d'explorer les étapes de récupération d'une information (Schwartz 2002). Nous avons observé que les sujets sous LZ sont plus fréquemment dans cette situation cognitive d'inaccessibilité d'une information connue, avec en parallèle une perturbation métacognitive de l'évaluation, les sujets attribuant improprement un jugement élevé à une information fausse. Il y a dissociation temporelle entre le phénomène cognitif et la phénoménologie du mot sur le bout de la langue. Le contrôle de la mémoire qui s'ensuit est perturbé, les sujets produisant un mot-écran au lieu de s'abstenir de répondre. L'effet anxiolytique du lorazepam sur la résolution de conflit semble précisément impliqué dans la façon dont les sujets ressentent (ou ne ressentent pas) le conflit entre la perception intense et aiguë de l'existence de l'information en mémoire (évaluation), et l'incapacité provisoire de fournir cette information. Les résultats confirment une expérience phénoménologique spécifique chez les sujets sous lorazepam. La reprise dans cette perspective de résultats non publiés obtenus à l'occasion d'expériences pharmacologiques antérieures (Bacon et al., 1998 ; Massin-Krauss et al, 2002) va nous permettre d'étayer notre modèle de microamnésie sémantique temporaire (Bacon, Paire – Ficout et Izaute, en cours de rédaction, résultats communiqués en congrès).

Exploration des effets du lorazepam sur l'évaluation et le contrôle lors d'un apprentissage : il s'agit d'appréhender les mécanismes permettant de produire et d'exploiter les informations dont disposent les sujets sur leurs propres connaissances lors d'un apprentissage (mémoire épisodique). Les hypothèses de travail ont été posées suite à une réflexion commune entre l'équipe SHS psychologie sociale (Marie Izaute) et l'équipe Neurosciences (Elisabeth Bacon). Le matériel expérimental a été construit par l'équipe Neurosciences qui a également effectué les prétests de faisabilité. Les calculs et interprétations des résultats sont le fruit d'un travail commun entre l'équipe Neurosciences et l'équipe SHS de Marie Izaute.

Accès aux informations partielles. — Ce paradigme nous a permis de mettre en évidence la nature et la qualité des informations partielles que les sujets sont capables de récupérer à partir d'une cible, et le rôle de ces informations dans l'élaboration du jugement métamnésique. La tâche des participants était d'apprendre des groupes de 4 consonnes. Pour les tétragrammes complets (4 lettres), le rappel est globalement le même pour les participants sous lorazepam et sous placebo. On retrouve l'effet amnésiant du lorazepam dans la propension à produire plus d'erreurs dans les tétragrammes incomplets (de 1 à 3 lettres rappelées). Néanmoins les évaluations du sentiment savoir produites sous lorazepam sont inférieures malgré une précision identique, ce qui va à l'encontre de l'hypothèse proposée par Koriat pour le rôle des informations partielles (1993, 1995). La remise en question par nos résultats d'une hypothèse consensuellement admise par les grands théoriciens de la métacognition a imposé des calculs complémentaires (Bacon et Izaute, en cours).

Jugement d'apprentissage. — Nous avons étudié la manière dont les sujets contrôlent la durée d'un apprentissage en fonction de la répétition des items et de la façon dont ils estiment avoir retenu le matériel à apprendre (jugement d'apprentissage). le matériel était constitué de paires de mots non associés, et les participants doivent évaluer leur apprentissage après une à trois sessions d'apprentissage. Les résultats montrent que le nombre d'informations apprises est plus faible pour les participants sous lorazepam que sous placebo. On observe sous lorazepam une dissociation entre l'évaluation de la qualité de l'apprentissage et l'allocation volontaire du temps d'apprentissage, soit le contrôle effectif réalisé par ces participants. En effet, l'évaluation du jugement d'apprentissage est aussi précise pour un placebo que pour un lorazepam. Toutefois, le temps consacré par un participant sous lorazepam pour effectuer cet apprentissage ne correspond pas à son évaluation. Le participant sous lorazepam ne tient pas compte des informations apprises pour passer moins de temps à réapprendre des informations déjà vues. (Bacon et Izaute, rédaction en cours).

Familiarité et conjonction illusoire (Équipe Sciences Humaines, G. Lories, automne-hiver 2002-2003).

Diverses recherches suggèrent que l'encodage et la récupération de ce qu'on appelle l'information de cohésion (binding) présentent une difficulté particulière. Certains modèles d'effets bien connus font appel à cette notion plus ou moins directement en distinguant des effets de familiarité purement linéaires qui permettent des confusions aisées (effet Moïse, familiarité). Dans un autre domaine, des éléments qui ne sont pas rattachés directement au stimulus sont susceptibles d'être difficiles à encoder ou à récupérer pour des raisons similaires. À partir d'un paradigme de conjonction illusoire, nous aborderons les mécanismes sous-jacents aux processus métacognitifs. En effet, ce paradigme nous permettra de tester le rôle de la familiarité à un niveau perceptif et de comprendre comment cette familiarité serait affectée par la prise de médicaments psychotropes. L'hypothèse de travail a été posée suite à une réflexion commune entre l'équipe SHS psychologie cognitive (Guy Lories) et l'équipe de neurosciences (Elisabeth Bacon). Le matériel a été construit et validé par L'équipe SHS et le protocole expérimental sera réalisé par l'équipe de neurosciences (le calendrier des essais cliniques de la clinique psychiatrique où sont réalisés tous les protocoles pharmacologiques ne nous permet pas de mettre en œuvre ce protocole avant la fin de l'année 2002).

Publications issues du projet

Abstracts publiés

Paire-Ficout L., Izaute M., Bacon E. Illusion de Moise et benzodiazépines, Abstract book du Colloque Interdisciplinaire en Sciences Cognitives (ARCo' 2001), Lyon, décembre 2001, p. 137-141.

Bacon E., Paire-Ficout L., & Izaute M. Dissociation between subjective experience and the cognitive process under the effect of lorazepam : the case of the TOT state. Abstract book de la European Society for Philosophy and Psychology. 2002 annual meeting, Lyon 10-13 juin 2002, p. 25.

Bacon E., Paire-Ficout L., et Izaute M. Dissociation between the subjective experience and the cognitive process : the effects of the anxiolytic drug lorazepam on TOT states. Abstract book du Psychonomic meeting 2002, Kansas-City, p. 53.

Publications de vulgarisation et culture scientifique

Bacon E., Paire-Ficout L., et Izaute M. Je l'ai sur le bout de la langue ! *La Recherche 2001* ; 46 : 344-349.

Bacon E., Paire-Ficout L., et Izaute M. Lo tengo en la punta de la lengua ! *Mundo Cientifico* 2001 ; 227 : 38-41 (article en espagnol).