

Mémoire de Maîtrise en médecine No 5558

Thérapie brève et intensive de la mémoire de travail chez des patients cérébro-lésés

Etudiante

Melissa Pochon

Tutrice

Pr. Stéphanie Clarke

Neuropsychologie et neuroréhabilitation

Dpt des neurosciences cliniques, CHUV, Lausanne

Co-tutrice

Dr Sonia Crottaz-Herbette

Neuropsychologie et neuroréhabilitation

Dpt des neurosciences cliniques, CHUV, Lausanne

Expert

Dr PD Christopher Newman

Div de neuroréhabilitation pédiatrique

Lausanne, le 15 décembre 2018

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont aidée dans la réalisation de ce travail et plus particulièrement :

Dr Sonia Crottaz-Herbette pour son soutien, sa disponibilité et ses précieux conseils

Dr Peggy d'Honincthun pour son accueil et son aide

La professeur Stephanie Clarke pour m'avoir offert l'opportunité de réaliser ce projet

Romain Bovet et Laurence Lanier pour le partage de leurs données et leur agréable collaboration

Dr PD Christopher Newman pour avoir accepté le rôle d'expert et la relecture de mon travail

Les patients et les sujets contrôles pour leur confiance et leur investissement

Table des matières

Remerciements	2
1. Résumé	4
2. Introduction	5
2.1 L'accident vasculaire cérébral	5
2.2 L'organisation de la mémoire à long terme : modèle de Tulving.....	5
2.3 La mémoire de travail dans le modèle de Baddeley	6
2.4 Programme de rééducation neuropsychologique	9
2.5 Perspectives de l'études	12
3. Matériel et méthodes :	13
2.1 Participants :	13
3.2 Design de l'étude.....	15
3.3 Statistiques	20
4. Résultats	21
4.1 Partie comportementale.....	21
4.2 Partie expérimentale en IRM fonctionnelle	23
5. Discussion	32
5.1 Interprétation des résultats des tâches comportementales	32
5.2 Interprétation des tâches contrôles	34
5.3 Avantages de la thérapie	34
5.4 Limitations de l'étude et perspectives	35
6. Références	36

1. Résumé

Les atteintes de la mémoire de travail sont fréquemment observées chez les patients ayant subi un accident vasculaire cérébral et représentent un défi majeur en termes de réhabilitation cognitive. La mémoire de travail est le système qui permet le maintien et la manipulation temporaire et simultanée d'informations nouvelles ou stockées. Seules quelques interventions thérapeutiques ont été développées à ce jour afin de la rééduquer lorsqu'elle se retrouve lésée, dont l'efficacité est encore à ce jour peu démontrée. On observe alors un écart important entre la recherche sur le sujet et la clinique qui, quant à elle, fait souvent état d'une amélioration des déficits chez les patients cérébro-lésés. Des études randomisées contrôlées sur l'efficacité des interventions thérapeutiques peinent à montrer des résultats interprétables à l'échelle de la population et les mécanismes sous-jacents restent encore peu compris. Afin de combler cet écart entre la recherche et la clinique, il est nécessaire de gagner une meilleure compréhension de ces mécanismes et de définir plus précisément les indications à un traitement spécifique afin que des études randomisées contrôlées plus spécifiques au sujet puissent voir le jour. Notre projet a donc pour but de mettre en évidence les mécanismes propres à la réhabilitation de la mémoire de travail chez des patients cérébro-lésés.

D'importants progrès au sein de la recherche théorique sur la mémoire de travail ont été réalisés. Cependant, seules quelques interventions thérapeutiques ont été développées et les mécanismes par lesquels elles s'avèrent efficaces restent encore largement incompris. Le programme de thérapie s'inspire de celui de Duval et al (2008), base lui-même sur le célèbre modèle de Baddeley. Cette thérapie a pour but de réduire la charge mentale exercée sur l'administrateur central en ayant recours à de nouvelles stratégies qui permettent une utilisation plus efficace de la boucle phonologique. Cette étude a donc pour but de prouver l'efficacité de ce programme et d'en comprendre les mécanismes sous-jacents. De plus, bien qu'il ne soit pas prouvé à ce jour que la mémoire de travail décline avec l'âge, l'efficacité d'une telle thérapie au sein d'une population âgée telle que l'est typiquement celle des patients ayant subi un accident vasculaire cérébral reste à définir.

Pour satisfaire à cette question de recherche, différentes tâches permettant l'évaluation neuropsychologique de la mémoire de travail et de sa capacité de mise à jour ont été administrées à un groupe de patients cérébro-lésés et de sujets sains. Plus précisément, nous avons recours pour ce faire à une tâche appelée n-back, présentée aux sujets sous différentes modalités. Lors de la tâche n-back, des stimuli successifs tels que des lettres ou des symboles sont présentés à un sujet qui doit pouvoir citer le stimuli présenté n positions auparavant à n'importe quel moment. L'information doit donc constamment être remise à jour.

Les patients ont également été soumis à des tâches contrôles afin d'évaluer la spécificité de la thérapie pour la mémoire de travail. Alors que les sujets contrôles sont évalués de manière passive, sans participer à la thérapie, les patients sont soumis à un programme de rééducation de la mémoire de travail sous un format bref et intensif avant d'être à nouveau évalués. Une dernière évaluation a eu ensuite lieu 3 mois après la thérapie afin d'évaluer le bénéfice de celle-ci au cours du temps. Les résultats de ces différents tests ont ensuite été analysés dans le but de comparer les patients aux sujets sains et de quantifier les changements de performances à l'issue de la thérapie et trois mois après celle-ci.

Conformément à nos attentes, nous observons une amélioration des performances des patients et un maintien au cours du temps de celles-ci. Cependant, toutes nos analyses ne permettent pas d'observer un tel comportement, ce qui peut être expliqué par différentes interprétations que nous décrivons plus précisément dans ce travail. Nos résultats permettent donc d'améliorer la compréhension de la rééducation de la mémoire de travail tout en suggérant de nouvelles perspectives à cette question de recherche.

2. Introduction

La mémoire de travail est un élément central inhérent à un bon fonctionnement cognitif et social. Alors que son atteinte affecte sévèrement la qualité de vie, la rééducation de la mémoire de travail s'avère une part importante d'un programme de réhabilitation global d'un patient présentant des troubles neurocognitifs tels que ceux causés par un accident vasculaire cérébral.

2.1 L'accident vasculaire cérébral

Un accident vasculaire cérébral (AVC) est causé par l'arrêt de la circulation sanguine dans une région cérébrale, en raison d'une hémorragie ou d'un caillot qui bloque le flux d'un vaisseau sanguin, interrompant alors l'apport en oxygène et endommageant les tissus cérébraux.¹

Un AVC peut alors engendrer différents symptômes selon l'aire cérébrale touchée, tels qu'une faiblesse subite ou la perte de sensibilité d'une partie du corps, une aphasie, des troubles de la compréhension, de la vision, de la marche ou de l'équilibre, des céphalées, ou encore une perte de connaissance. Ils peuvent également engendrer des perturbations de différentes fonctions cognitives telles que la mémoire, portant largement atteinte à la qualité de vie des patients touchés. Dans ce travail, nous allons nous focaliser sur les atteintes de la mémoire de travail chez des patients ayant subi un AVC et la rééducation neurocognitive de celle-ci.

2.2 L'organisation de la mémoire à long terme : modèle de Tulving

Afin de s'intéresser à la rééducation neurocognitive de la mémoire de travail, il est important de tout d'abord comprendre comment la mémoire s'organise et fonctionne dans sa globalité. Le modèle de Tulving² reste à ce jour le plus connu en termes d'organisation du système de mémoire. Tulving distingue cinq systèmes de mémoires principaux : la mémoire procédurale, un système de représentation perceptive, la mémoire sémantique, la mémoire épisodique et la mémoire de travail (Edel Tulving, Concept of Human Memory, 1991).

La mémoire procédurale est l'élément responsable de la mémorisation des actions et des comportements réalisés de manière automatique, indépendamment d'une quelconque forme de cognition, telles que les tâches motrices. Le système de représentation perceptive a pour rôle la mémorisation des perceptions et de l'identification d'objets.

La mémoire sémantique gère le stockage des connaissances générales, tels les concepts abstraits ou les définitions. La mémoire épisodique s'occupe de la mémorisation des souvenirs conscients et verbalisables vécus par le sujet. Ensemble, ces deux systèmes de mémoire forment la mémoire déclarative, ou explicite selon sa seconde appellation.

Enfin, la mémoire de travail se définit comme une mémoire à court terme gérant le stockage d'informations acquise à partir de données cognitives récentes qui restent hautement accessibles. Elle joue un rôle central dans le système de mémoire défini tel que ci-dessus, puisqu'elle entretient des liens étroits avec les autres systèmes de mémoire en intervenant dans la plupart des actions où les autres formes de mémoires sont également requises. Par exemple, la mémoire sémantique, responsable des compétences langagières telles que

l'apprentissage des mots et de leur définition, travaille de concert avec la mémoire de travail lors de la compréhension orale. De même, la mémoire épisodique a besoin de la mémoire de travail pour permettre le rappel des informations contextuelles et spatio-temporelles en lien avec les souvenirs d'événements personnels antérieurs.

Le modèle de Tulving montre donc que les différents systèmes de mémoire à long terme entretiennent des liens étroits avec la mémoire de travail dont ils semblent en partie dépendre.

2.3 La mémoire de travail dans le modèle de Baddeley³

La définition de la mémoire de travail qui sert de référence en neuropsychologie cognitive reste à ce jour décrite par le modèle introduit par Baddeley et Hitch⁴ développé en 1974 et développé par Baddeley en 1986, qui définissent la mémoire de travail comme un système de mémoire temporaire avec une capacité restreinte qui permet de retenir et manipuler des données cognitives acquise de manière récentes dans le but de réaliser des tâches cognitives complexes. Plus précisément, ils décrivent la mémoire de travail comme un modèle à composantes multiples, constitué de 3 parties tels que présentés dans la figure 1 : la boucle phonologique, la mémoire de travail visuo-spatiale, qui sont deux sous-systèmes esclaves, et l'administrateur central exécutif qui implique le système de contrôle attentionnel et coordonne les autres systèmes. En 2000, Baddeley⁵ ajoute également une notion supplémentaire : le buffer épisodique, ou mémoire à court terme, un système de stockage temporaire qui module et intègre les différentes informations sensorielles. Nous allons à présent décrire chacune des composantes plus précisément.

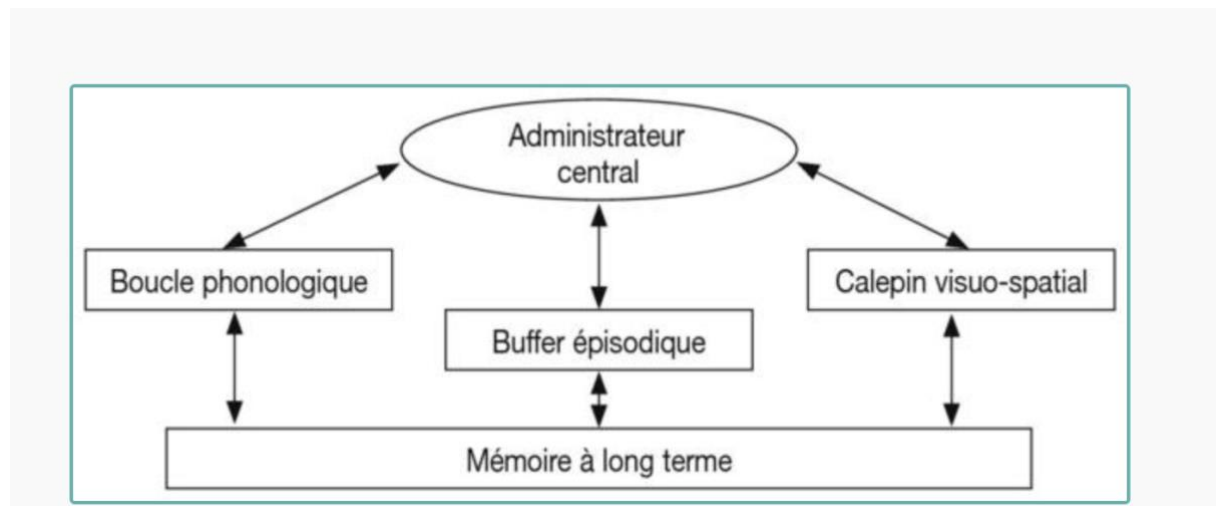


Figure 1 : représentation des liens entre les différentes composantes de la mémoire de travail selon le modèle de Baddeley

2.3.1 Boucle phonologique

La boucle phonologique est la composante la plus connue du modèle de Baddeley.⁶

Selon modèle de Baddeley (1986), cette composante, auxiliaire de l'administrateur central, est spécialisée pour la maintenance et la gestion du matériel verbal et se situe principalement dans l'hémisphère gauche. La boucle phonologique est constituée de deux sous-composantes : le stock phonologique à court terme et le processus de répétition articulatoire.

Alors que le stock phonologique se situe dans l'hémisphère gauche (en vert sur la figure 2) et a pour rôle de maintenir les informations auditives ou visuelles de manière temporaire à travers une capacité limitée, la boucle articulatoire permet quant à elle le rappel de ces informations. Il faut cependant préciser que les informations visuelles et auditives requièrent des processus légèrement différents. En effet, l'information visuelle est maintenue temporairement dans une forme verbale avant de disparaître avec le temps. La répétition articulatoire, quant à elle située dans l'hémisphère gauche et le cervelet droit (en jaune sur la figure 2), intervient alors et permet de garder une trace phonologique dans le stock à court-terme et d'ainsi contrer la perte de l'information au cours du temps.

Si ce processus a lieu de manière directe pour les perceptions verbales, les informations visuelles doivent quant à elle être tout d'abord convertie en code phonologique qui sera ensuite articulé de manière silencieuse avant d'être mémorisé par le biais du contrôle articulatoire.

Le stock phonologique et le processus de contrôle articulatoire sont donc des processus semi-indépendants qui travaillent de concert et forment ensemble la boucle phonologique.

2.3.2 Le calepin visuo-spatial :

Le calepin visuo-spatial⁷ est le sous-système de la mémoire de travail qui gère le maintien des informations visuelles, spatiales ainsi que la formation et manipulation des images mentales, et se trouve principalement localisé dans l'hémisphère droit. Contrairement à la boucle phonologique, le calepin visuo-spatial est à ce jour le sujet le moins étudié du système de Baddeley et reste encore peu compris. Cependant, il semblerait qu'à l'instar de la boucle phonologique, il soit également divisé en deux sous-systèmes : le stock visuel et le sous-système de récapitulation spatiale. Il est en effet techniquement plus difficile de dégager des expérimentations non verbalisables qui seraient spécifiques à ce système. Dès lors, les définitions du calepin visuo-spatial restent encore multiples.

Néanmoins, une des descriptions largement citée est celle de Logie (1995)⁸ qui décrit le calepin visuo-spatial à travers deux sous-composantes : un système de stockage visuel, situé dans le lobe occipital droit et temporal gauche (en rose sur la figure 2) qui permet de mémoriser une certaine quantité d'information et un système de récapitulation spatiale, situé dans l'hémisphère droit (en bleu sur la figure 2), qui permet de rafraîchir l'information et de la

maintenir de manière prolongée. Ces deux systèmes agissent encore à travers deux registres distincts : le registre visuel et le registre spatial.

Ainsi, l'information visuelle est gardée de manière transitoire dans le stock visuel et décline de manière rapide, alors que le système de récapitulation spatiale est quant à lui conçu pour planifier des séquences de mouvements dans l'espace avec un processus de rafraîchissement du contenu du stock visuel et des images mentales. Ces sous-systèmes fonctionnent donc de manière analogue au stock phonologique et au processus de récapitulation articulatoire de la boucle phonologique. Ensemble, ils permettent le maintien des informations visuo-spatiales de manière prolongée.

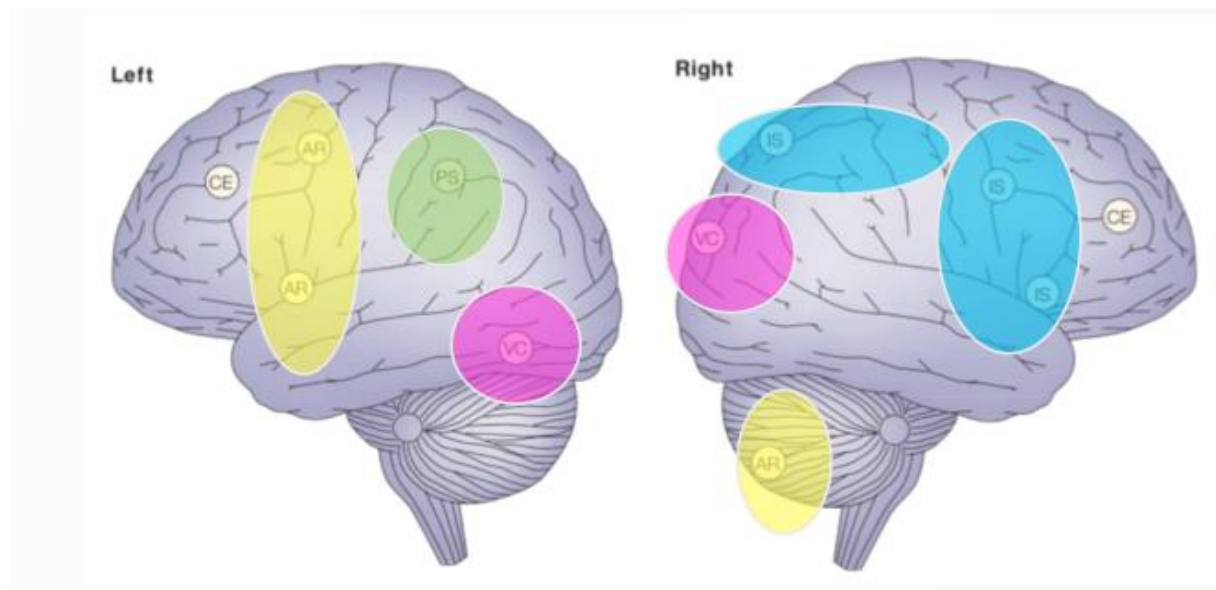


Figure 2 : localisation des sous-composantes de la boucle phonologique et du calepin visuo-spatial. Pour la boucle phonologique, on observe en jaune la boucle articulatoire, située dans l'hémisphère gauche et le cervelet, et en vert, le stock phonologique, situé dans l'hémisphère gauche. Pour le calepin visuo-spatial, le stockage visuel, en rose, se situe en région occipitale droite et temporale gauche, et la récapitulation spatiale, en bleu, au niveau de l'hémisphère droit.

2.3.3 Le buffer épisodique

Le buffer épisodique⁹ est une composante que Baddeley a ajoutée en 2010 dans son modèle de mémoire de travail. A l'instar de la boucle phonologique et du calepin visuo-spatial, le buffer épisodique est également un système esclave sous le contrôle de l'administrateur central. Il se trouve à l'interface entre la mémoire de travail et les systèmes cognitifs à long terme et gère le stockage temporaire d'informations qui proviennent de différentes sources verbales, visuelles ou issues des représentations mentales. Agissant comme une mémoire tampon avec une capacité limitée, il est une interface temporaire qui regroupe toutes les informations provenant des autres composantes de la mémoire de travail. Il permet également la réactivation de connaissances stockées dans la mémoire à long terme. Le buffer

épisodique joue ainsi un rôle essentiel dans la création de représentations issues de plusieurs sources ainsi que dans la relation entre mémoire de travail et mémoire à long terme.

2.3.4 L'administrateur central

Dans le modèle de Baddeley, l'administrateur central¹⁰ se définit comme le système qui coordonne et supervise les autres composantes que sont la boucle phonologique, le calepin visuo-spatial et le buffer épisodique. Il se situe dans en région frontale bilatérale, tel que représenté en rouge dans la figure 3. C'est donc un système de supervision attentionnel responsable du contrôle et de la coordination de tous les processus impliqués dans le fonctionnement de la mémoire de travail. Il est également essentiel au transfert de l'information de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme et de la sélection de stratégies adaptées au bon fonctionnement de la mémoire. Il serait ainsi responsable de 4 fonctions principales : l'attention sélective, la division de l'attention, la capacité de changement de tâche et l'interface avec la mémoire à long terme. Il jouerait également un rôle dans le fait de générer des idées à restituer de manière aléatoire.

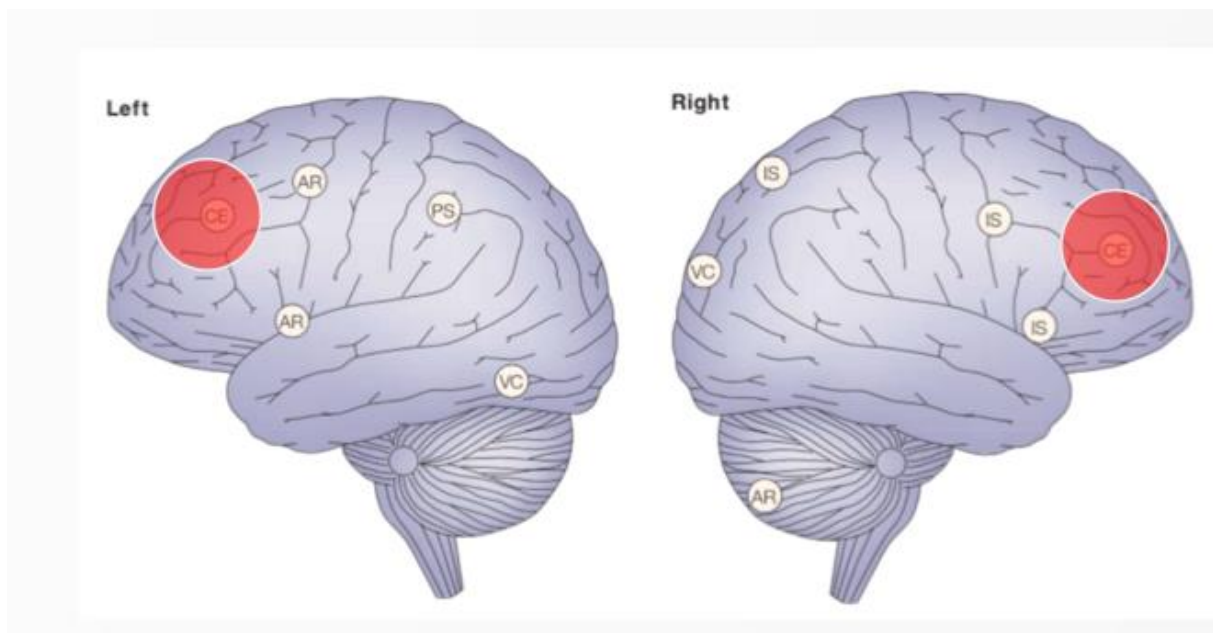


Figure 3 : situation anatomique frontale de l'administrateur central

2.4 Programme de rééducation neuropsychologique

Au vu des différents rôles assurés par la mémoire de travail, les atteintes de celle-ci exercent un impact considérable sur la qualité vie des patients. En effet, la mémoire de travail joue un rôle crucial dans la vie quotidienne en permettant par exemple de suivre le cours d'une conversation, de comprendre un texte, de réaliser plusieurs tâches en même temps ou encore de retenir les informations utiles dans des situations variées. Puisqu'elle entretient de ce fait

un lien étroit avec la qualité de vie des patients, il est d'autant plus important de la rééduquer avec succès lorsque celle-ci se trouve lésée.

Le programme de réhabilitation de la mémoire de travail choisi dans le cadre de cette étude est inspiré du programme thérapeutique développé par Duval et al et repris, puis réadapté par Levaux et al, en 2009,¹¹ qui s'attelle à la rééducation spécifique de la mémoire de travail verbale. Dans le programme initial de Duval et al, trois modules d'intervention sont proposés selon les différents types de problème rencontrés par le patient ayant subi un AVC : le premier module agit sur la charge mentale, le second sur la capacité de mise à jour et le troisième sur la gestion des interférences. La charge mentale permet de définir l'empan résiduel du patient, c'est-à-dire la quantité d'informations qu'il est capable de retenir à court terme de manière simultanée. La mise à jour se définit comme la capacité à réactualiser une information mémorisée et l'ajuster à la situation. La gestion des interférences représente quant à elle la capacité à se concentrer sur une tâche alors que d'autres informations inutiles sont simultanément soumises au patient.

Trois stratégies permettent l'amélioration de la mémoire de travail selon le programme développé par Duval et al.¹²

La stratégie de multicodage consiste à répéter silencieusement l'information à mémoriser tout en essayant de la visualiser afin d'en faciliter son encodage. En effet, une telle stratégie utilise directement la boucle phonologique et le calepin visuo-spatial, ce qui rend le maintien de l'information plus efficace en ayant recours à deux sous-composantes de la mémoire de travail.

La deuxième stratégie, appelée travail sériel, consiste à recourir à un processus par étapes afin d'améliorer la mémorisation. Les patients souffrant d'une atteinte de la mémoire ont en effet tendance à se précipiter par peur de perdre l'information. Or, ce comportement rend la mémorisation plus difficile puisqu'il demande de manipuler une information qui n'est pas encore bien encodée. A travers la stratégie de travail sériel, les patients apprennent à contrer ce comportement en décortiquant la stratégie de multicodage en deux étapes successives présentées ci-dessus (répétition silencieuse d'abord, puis visualisation ensuite) et à améliorer leur charge mentale, leur capacité de mise à jour et la gestion des interférences afin de mémoriser l'information de manière efficace.

La dernière stratégie consiste à adapter le rythme de mémorisation des informations afin de pouvoir recourir aux deux autres stratégies décrites ci-dessus. En allant à un rythme adapté à ses capacités, le patient peut mémoriser de manière plus efficace l'information et éviter que celle-ci ne soit apprise de manière trop superficielle.

Ensemble, ces trois stratégies ont pour rôle de réapprendre au patient cérébro-lésé à utiliser plus efficacement sa mémoire de travail. Elles sont dès lors des composantes centrales de notre programme de réhabilitation.

2.4.1 Principe des évaluations pré- et post-thérapie

Notre étude a pour but de comparer la capacité de mise à jour de patients cérébro-lésés avant et après le programme de neuro-réhabilitation tel que présenté ci-dessus ainsi que d'évaluer le maintien des performances acquises au cours du temps.

Nous avons donc tout d'abord divisé notre étude en 3 temps distincts d'évaluation des patients et de sujets contrôles : avant la thérapie, après la thérapie et 3 mois après la thérapie.

Lors des évaluations et des séances de thérapie, nous avons eu recours à des tâches spécifiques à la capacité de mise à jour. Notre choix s'est donc sur la tâche de n-back développées dans le programme initial de Duval et Coyette (2005). Cette tâche consiste à présenter des stimuli successifs (par exemple des lettres) à un sujet qui doit déterminer si un stimulus a déjà été présenté n positions auparavant. Ainsi, le sujet doit continuellement remettre à jour l'information au cours de l'exercice afin de ne garder que n informations en tête. Cette tâche permet donc d'évaluer la capacité de mise à jour puisqu'elle requiert la réactualisation constante de l'information mémorisée par le biais de la mise à jour. Afin d'étoffer nos évaluations, nous avons eu recours à différentes variations de la tâche n-back. Lors des séances de thérapie, les patients étaient amenés à réaliser des tâches n-back en modalité auditive. En revanche, lors des évaluations, nous avons eu recours dans un premier temps à la tâche 2 back de lettres en modalité visuelle ainsi que la tâche 2 back de lettre en modalité auditive, puis, dans un second temps, nous avons administrés la tâche 3 back de lettres en alternant successivement une administration orale (modalité auditive) et une administration par présentation écrite (modalité visuelle). Il est donc important de garder en tête que la thérapie était constitué d'une rééducation par le biais d'informations auditives, alors que nous avons finalement évalué la rééducation de la mémoire de travail pour des informations d'origine auditives et visuelles. Cette stratégie a pour but de déterminer la présence d'un transfert entre la mémoire de travail pour les informations auditives aux informations visuelles. De même, les patients étaient confrontés lors des séances de thérapie à des stimuli verbaux, alors que nous avons également évalué leur performance dans la mémorisation de stimuli non verbaux, afin de déterminer la présence d'un éventuel transfert rééducation de la mémoire de travail d'informations verbales aux informations non verbales.

En variant les conditions de passation de la même tâche n-back, nous pouvons nous assurer de différents aspects et contrôler différents biais. Ainsi, avec une tâche facile telle que la tâche 2-back de lettres, nous minimisons le risque de nous retrouver dans une situation où une amélioration est inaccessible en raison d'une tâche trop difficile pour les patients et rendons donc l'effet de la thérapie plus visible. En revanche, avec une tâche 3-back, nous pouvons éviter un éventuel effet plafond où, face à une tâche trop facile, les patients n'auraient pas présenté un déficit significatif avant le traitement, ce qui ne nous aurait pas permis d'observer une réelle amélioration en raison de scores déjà très élevés au départ de l'expérience. Comme nous ne pouvons pas savoir dans quelle mesure la thérapie changera les performances des patients avant de réaliser notre étude, nous avons donc besoin de ces deux degrés de difficulté de la même tâche pour nous assurer de mesurer l'efficacité entière de la thérapie.

Hormis la variation du degré de difficulté, nous avons également utilisé d'autres variation de la tâche n-back. Nous avons en effet eu recours à la tâche 2-back de symboles, qui nous permet quant à elle d'évaluer si la thérapie rééduque plus spécifiquement les tâches verbales ou si elle porte également un impact sur les fonctions non verbales. Cette tâche nous permet donc d'évaluer l'éventuelle présence d'un transfert de la rééducation de la mémoire de travail pour les informations verbales aux non verbales et d'ainsi appréhender la portée de la thérapie. De même, nous avons utilisé la tâche 3-back de lettres avec deux formats

d'administration différents (modalité auditive et visuelle) : dans la modalité auditive, l'évaluateur administre la tâche de manière orale au sujet alors que dans la modalité visuelle, les données à mémoriser se présentent de manière écrite. Ces deux modalités nous permettent de nous assurer que la thérapie rééduque la mémoire de travail dans son ensemble. En effet, comme présenté dans le modèle de Baddeley auparavant, les processus utilisés par la mémoire de travail pour le stockage d'informations visuelles ou auditives varient légèrement : en effet, la boucle phonologique intervient différemment dans la manipulation d'information visuelle ou auditive, et, le calepin visuo-spatial n'intervient quant à lui que dans la mémorisation d'informations visuelles. Nous devons donc nous vérifier que la thérapie a un impact sur la mémorisation d'informations visuelles et auditives à travers des modalités visuelles et auditives d'une même tâche puisque les processus de mémorisation sont différents. Toutes ces variations de la même tâche n-back sont donc nécessaires pour mesurer précisément l'impact de notre programme de réhabilitation sur la mémoire de travail dans son ensemble. En effet, il semble avantageux de pouvoir exercer un effet sur la performance en mémoire de travail pour tout type d'information par le biais d'une thérapie qui reste quant à elle ciblée et limitée à des informations d'un seul type, rendant son administration plus facile.

Outre la variation des tâches n-back, un dernier point reste à spécifier. En effet, il est également nécessaire d'évaluer si l'éventuelle amélioration de la mémoire de travail est due à la thérapie ou à la récupération spontanée du patient. Nous avons donc eu recours à des tâches contrôles qui permettent de distinguer la rééducation d'une fonction cognitive de la récupération spontanée des patients. Dès lors, puisque cette étude se concentre sur la rééducation de la mémoire de travail, ce sont les tâches de fluence phonologique et catégorielle¹³ qui ont été désignées comme tâches contrôles puisqu'elles se réfèrent à la mémoire sémantique et évaluent l'intégrité du stock lexico-sémantique et les processus de récupération des mots. Le testing de la fluence phonologique a pour principe de demander au patient de restituer le plus grand nombre de mots possibles ayant pour critères une première lettre commune alors que le testing de la fluence catégorielle a pour critère de restituer le plus grand nombre de mots possibles appartenant à une même catégorie.

2.5 Perspectives de l'études

Le choix des épreuves choisies ci-dessus nous permettent de formuler différentes hypothèses quant à l'efficacité de la thérapie sur la mémoire de travail.

H1 : les performances des patients après la thérapie seront significativement plus élevées aux tâches 2-back de lettres, 2-back de symboles, 3-back de lettres en modalité auditives, 3-back de lettres en modalité visuelles. Nous assumons donc la présence d'un transfert entre l'auditif et le visuel ainsi qu'entre le verbal et le non-verbal avec une thérapie qui permettrait d'améliorer la mémoire de travail dans son ensemble, pour tout type de stimuli,

en s'appuyant cependant sur des exercices qui n'utilisent qu'une information d'origine visuelle.

H2 : les performances des patients après la thérapie aux tâches contrôles seront stables.

H3 : l'amélioration des performances des patients sera maintenue 3 mois après le traitement.

3. Matériel et méthodes :

2.1 Participants :

Les participants de notre étude se répartissent en 2 groupes principaux, celui des patients et celui des sujets contrôles qui se compose de sujets non cérébro-lésés.

3.1.1 Patients

Ce travail regroupe les données de trois patients ayant eu un AVC d'origine ischémique ou hémorragique dans l'hémisphère droit ou gauche avec une atteinte de la mémoire de travail à un stade chronique datant de plus de 3 mois.

Tous les patients sont droitiers et présentent des déficits spécifiques de la mémoire de travail.

Patient 1

P1 est un patient droitier de 62 ans qui travaillait en tant que médecin au moment de son AVC. Il souffre de lésions ischémiques dans le cervelet et dans le territoire de l'artère cérébrale inférieure postérieure droite, ainsi que des lésions mineures situées dans le sillon pariétal droit supérieur et moyen. Ses lésions intéressent donc spécifiquement le système de stockage visuel et le système de récapitulation spatiale ainsi que la boucle articulaire.

L'évaluation cognitive plus de 12 mois après l'accident vasculaire initial montre des déficits spécifiques de la mémoire de travail ainsi que d'importants déficits attentionnels. Initialement, P1 nous est adressé en raison de troubles de l'attention et de la concentration importants, ainsi qu'une fatigabilité accrue, une thymie abaissée et une émotivité exacerbée. P1 relève également des difficultés à suivre certaines discussions ainsi qu'à la lecture de textes complexes.

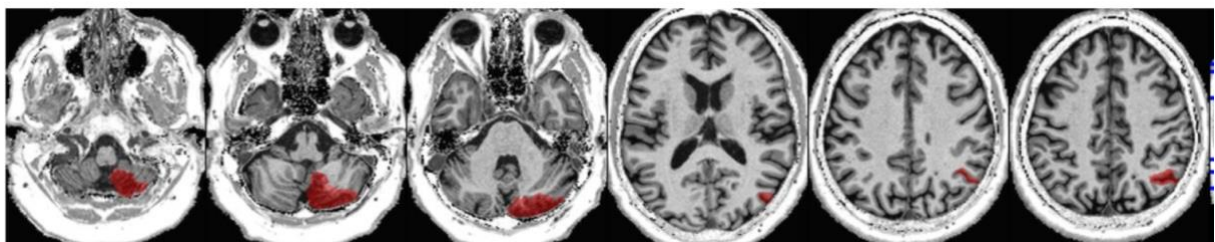


Figure 4 : lésions de P1 situées à droite dans le cervelet, le territoire de l'artère cérébrale inférieure postérieure ainsi que de minimes lésions dans le sillon pariétal supérieur et moyen.

Patient 2

Le deuxième patient est un homme droitier de 67 ans, également médecin, retraité depuis peu au moment de l'étude. Il souffre de lésions bilatérales suite à un AVC hémorragique avec atteinte occipitale et postcentrale gauche, touchant donc plus particulièrement les structures de stockage phonologique et visuel.

Le bilan initial qui a eu lieu entre 4 et 5 mois après l'AVC met en évidence aphasie fluente, des séquelles d'une apraxie, une dysgraphie spatiale ainsi que des difficultés de la mémoire de travail verbale et des signes d'héminégligence droite. Il souffre également d'une atteinte modérée de l'attention ainsi que des fonctions exécutives.

Avant la thérapie, P2 présente également un bégaiement exacerbé par les situations de stress ainsi que de difficultés d'articulation engendrant dès lors un isolement social. Il souffre également de troubles de concentration, particulièrement prononcés lors de la lecture de textes ou lors d'opérations de calcul mental.

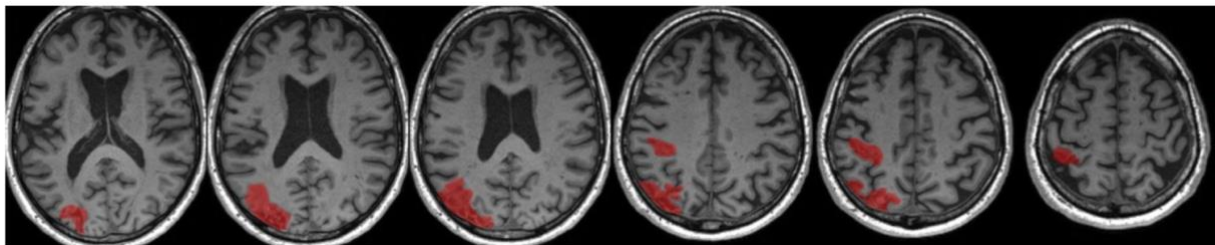


Figure 5 : lésions de P2 situées dans le lobe occipital gauche ainsi qu'en région postcentrale gauche

Patient 3

Le patient 3 est un homme droitier âgé de 47 ans au moment de son accident vasculaire cérébral, originaire du Vietnam et de langue maternelle chinoise, bilingue avec le français, qui travaille en tant que gérant d'un restaurant à temps plein et possédant également un diplôme d'informaticien obtenu après 3 ans de formation. Il souffre de lésions du noyau lenticulaire gauches survenue à l'issue d'un AVC hémorragique, dont le lien avec les structures de la mémoire de travail est moins clair mais peut potentiellement les concerner toutes dans la mesure où la région pourrait être un relai agissant en lien avec les différentes structures de la mémoire de travail.

Lors du bilan initial, P3 souffre de difficultés en lien avec la mémoire de travail, en particulier dans les activités en lien avec la charge mentale. Il souffre également d'une fatigabilité intellectuelle importante ainsi qu'une thymie abaissée. Il a également tendance à la précipitation et affiche encore une mimique et un volume vocal réduits. Partiellement nosognosique, il fait preuve un comportement adéquat et se montre collaborant.

Le diagnostic retenu est celui d'une aphasie transcorticale sensorielle, dysfonction exécutive modérée sur les plans cognitif et comportemental, ralentissement psychomoteur, difficultés mnésiques à court terme/de travail et antérogrades verbales.

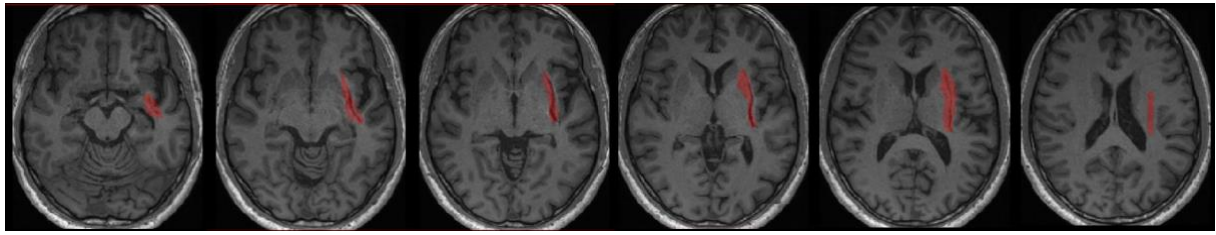


Figure 6 : lésions de P3 situées dans le noyau lenticulaire gauche

3.1.2 Groupe contrôle

Plusieurs groupes contrôles ont été utilisés dans le cadre de cette étude. En effet, comme les patients appartiennent à une tranche d'âge et un niveau de formation différents, il a été nécessaire de former plusieurs groupes contrôles afin de les comparer selon les bons critères. Cependant, tous les sujets contrôles sont des hommes, droitiers, ayant obtenu un score supérieur à 27 au MMSE (version établie par le groupe GRECO ; Derouesné, Poitreneau, Hugonot, Kalafat, Dubois & Laurent, 1999), sans comorbidité psychiatrique ou neurologique. Trois premiers groupes contrôles ont été formés pour les tâches 3-back de lettres. Pour ces tâches, le groupe contrôle correspondant à P1 se compose de 7 sujets masculins âgés de 60 à 65 ans, avec un niveau de formation III, dont la moyenne d'âge est de 63 ans ; le groupe contrôle correspondant P2 se compose de 7 sujets masculins âgés de 64 à 69 ans avec un niveau de formation III, dont la moyenne d'âge est de 66 ans (à noter que 2 sujets sont communs à ces deux groupes car ils remplissaient les critères des deux groupes) ; le groupe contrôle pour le patient P3 se compose de 5 sujets âgés de 20 ans à 26 ans, de niveau III. Nous n'avons cependant pas pu regrouper des sujets contrôles correspondant exactement aux critères de formation et d'âge pour P3.

Trois autres groupes contrôles différents correspondant aux mêmes critères que ceux énoncés ci-dessus ont été formés pour les tâches 2-back de lettres et de symboles selon la même idée où chaque patient est attribué à un groupe contrôle lui correspondant en termes d'âge et de formation.

3.2 Design de l'étude

Cette étude se divise en 2 grandes parties durant lesquelles différentes épreuves ont été administrées aux deux groupes de sujets de notre étude. Une première partie a consisté en tâches 2-back de lettres et de symboles avec l'acquisition de temps de réaction, administrée lors de la passation d'IRM fonctionnelles. La deuxième partie a consisté en des épreuves tâches 3-back en modalité auditive et visuelles hors IRM.

3.2.1 Design de la partie comportementale des tâches 2-back

Lors de cette première partie, seul les patients ont été soumis aux tests, regroupant des tâches expérimentales et des tâches contrôles. Il convient de noter que ces données ont été récoltées lors de passation d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) par les patients pour les besoins d'une autre étude. Dans le cadre de cette étude, nous analyserons

uniquement les performances et les temps de réaction des patients aux réponses récoltées lors des passations d'IRMf. Nous ne nous intéresserons pas à l'analyse des séquences d'IRMf.

Dans la tâche 2-back de lettre administrée aux patients, une série de lettres blanches sur fond noir leur étaient présentées. Un stimulus rouge apparaissait en rouge entre la 3^{ème} et la 9^{ème} position, signifiant au sujet qu'il devait alors décider si l'avant dernière lettre ou l'avant-dernier symbole présenté à l'écran était similaire à celui en rouge. L'examen a été divisé en 2 tâches successives: une tâche contrôle, facile, où la lettre ou le symbole présenté était toujours le même à l'exception du dernier, qui pouvait être similaire ou différent selon un ratio de 50%, et une tâche plus difficile composée de lettres différentes. La figure 2 ci-dessous illustre les lettres et symboles présentés aux patients lors de ces tâches 2-back. La tâche facile faisait ainsi office de contrôle afin de mesurer l'activité cérébrale non spécifique à la mémoire de travail et d'ainsi les écarter. Chaque session comprenait 9 sets de tâches difficiles et 9 de tâches contrôles plus aisées. Chaque stimulus était présenté pour une durée de 2000 millisecondes et le temps entre chaque stimulus de 1000 secondes.

Le même design a été utilisé pour la tâche 2-back de symboles à l'exception du stimulus présenté : au lieu d'être une lettre alphabétique, celui-ci était un symbole.

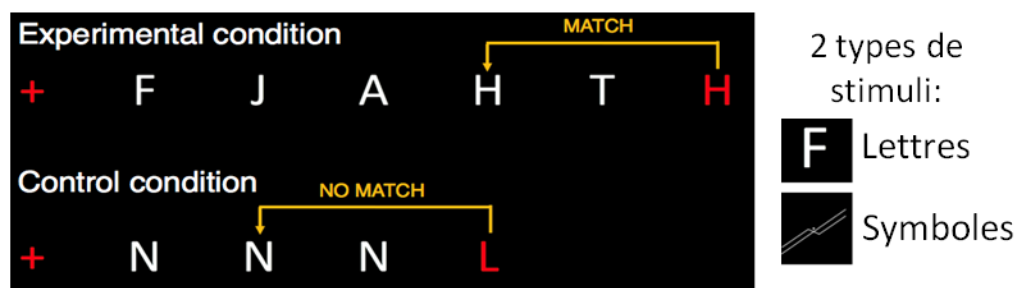


Figure 7 : exemple des tâches 2-back de lettres ou de symboles tels que présentés aux patients à l'écran lors de l'IRMf

Chaque patient a été évalué initialement au cours de deux sessions espacées de 5 jours, elles-mêmes composées de différentes parties. La première session se composait de deux sous-sessions de tâche 2-back de lettres et deux sous-sessions de tâche 2-back de symbole, chaque session ayant une durée de 9 minutes. Les sessions de lettres et de symboles ont été interverties pour la moitié des patients afin d'éviter un biais lié à l'ordre d'administration des tâches. Deux sessions d'évaluation selon le même modèle ont eu ensuite lieu après la thérapie, la première directement à l'issue de celle-ci puis la deuxième à 3 mois de celle-ci afin d'évaluer leur performances à plus long terme.

Les deux sessions avant le traitement ont pour but d'établir une baseline permettant de calculer l'amélioration due à l'effet test-retest. Chaque session s'est composée des mêmes sous-parties de 9 minutes que celles administrées aux sujets contrôles : deux séquences de tâche 2-back de lettres et deux séquences de tâche 2-back de symbole.

3.2.2 Design de la partie comportementale lors des séances de thérapie

Tous les sujets ont passé une épreuve 3-back de lettre en modalité visuelle et auditive. De plus, chacun de ces deux tests comprend 4 versions différentes afin de pouvoir administrer différents sets d'épreuves et d'ainsi éviter que les sujets ne se souviennent de leurs réponses d'une fois à l'autre.

Le groupe contrôle a pris part aux pré-tests, post-tests et post-tests à 3 mois mais n'ont pas suivi de thérapie. Il s'agit donc d'un groupe de contrôle passif. Lors de l'évaluation comportementale des groupes contrôles, les 4 modules des tâches 3-back auditives et visuelles (A-B-C-D) leur ont été administrés en plusieurs sessions, avec le même intervalle de temps respecté entre les sessions pour chaque sujet d'un même groupe. Ils ont ainsi pris part aux pré-tests, post-tests et post-tests à 3 mois.

Les patients ont quant à eux passé les mêmes tests au cours de 6 sessions : deux avant la thérapie, deux à l'issue de celle-ci, ainsi que deux sessions 3 mois après la thérapie afin d'évaluer le maintien de l'amélioration de leur capacité de mise à jour. A chaque session de test, l'évaluation comprenait une tâche visuelle et auditive. Les modules de chaque test ont été administrés dans le même ordre pour tous les patients : A-B-C-D.

Les tâches contrôles administrées aux patients sont celles de fluences phonétiques et catégorielles. Les tests de fluence phonologique et catégorielles sont administrés selon les protocoles de Gremots et al. (Gremots, Bézy, Renard & Pariente, 2016) aux patients P3 et P4 alors que P1 se voit administrer les mêmes tests selon le protocole du CHUV (Peter-Favre et al., 1985).¹⁴

3.2.3 Bilan initial et inclusion dans l'étude

Un bilan pré-thérapeutique neuropsychologique a été effectué pour chaque patient et comprenait une batterie de tests administrés aux patients selon le programme de Duval et al (2005) qui comporte l'évaluation du langage, des nombres, de la mémoire à court terme/ de travail verbale, de la mémoire à long terme, des fonctions exécutives, de l'attention, des praxies visuo-constructives et des gnosies visuelles. C'est à cette occasion que la première épreuve de 3-back de lettres est passée par le patient telle que décrite ci-dessus, ainsi que les tâches de fluences catégorielles et phonétiques. Il convient de noter que les autres tests ont été légèrement adaptés aux difficultés de chaque patient. En cas d'atteinte spécifique de la mémoire de travail, le patient se voit proposer son inclusion dans l'étude et donne son consentement à celle-ci s'il accepte son inclusion.

Avant l'inclusion dans l'étude, une séance d'information a eu lieu avec chaque patient afin de discuter du fonctionnement de la mémoire de travail, en particulier de la mise à jour, les performances du patient aux pré-tests, le lien entre l'atteinte de la mémoire de travail et les difficultés vécues au quotidien par le patient, le programme cognitif de rééducation ainsi que

¹⁴ Au moment de l'inclusion de P2 de notre étude, le CHUV n'utilisait pas encore les tests Gremots (Bézy et al., 2016). P2 a donc été soumis aux tests de fluences développés par le CHUV, normés par Peter-Favre et al. (1985).

les stratégies utiles au soulagement de l'administrateur central que sont le multicodage, le travail sériel et le rythme posé, et enfin, un rappel de la prévention des facteurs qui pourraient influencer les performances tels que le stress, la caféine, un changement d'alimentation, le manque de sommeil, etc. Ces différentes informations ont été présentées à chaque patient sous forme de diapositives.

3.2.4 Design de la thérapie

Le programme de thérapie administré aux patients s'inspire du modèle de Duval et al (2008) qui traite les 3 aspects de l'administrateur central que sont la charge mentale, la mise à jour et la gestion des interférences à travers un angle cognitif et un angle écologique au travers de 10 séances de 35 à 45 minutes administrées à raison de 3 séances par semaine. En revanche, nous nous sommes focalisés sur les tâches relatives à la mise à jour avec une approche cognitive, tout en gardant pour même objectif la rééducation de l'administrateur central à travers l'utilisation de 3 stratégies de réorganisation telles que décrites auparavant : multicodage, le travail sériel et le rythme posé. Le concept d'encodage utilisé par Duval, Coyette et Seron en 2008 a également été adapté : alors que celui-ci utilisait seulement la boucle phonologique et le calepin visuo-spatial, c'est une stratégie de multicodage qui a été utilisée dans le cadre de cette étude avec pour but de créer des liens avec la mémoire à long terme.

Les tâches n-back utilisées durant les séances de thérapie diffèrent cependant de Duval et al (2008) : alors que dans le design d'étude utilisé par Duval et al, le patient doit arrêter la séquence de lettres si un stimulus similaire apparaît à celui situé 2 ou 3 positions avant (selon la tâche 2-back ou 3-back), le patient se voit proposer dans le cadre de notre étude 5 à 9 stimuli exprimés à voix haute par le thérapeute. La longueur de la séquence est donc inconnue du patient. Une fois que la séquence est terminée, le patient doit restituer la lettre située 2 ou 3 positions auparavant (selon la tâche 2-back ou 3 back).

La difficulté des tâches a été augmentées au fil des sessions. Ainsi, de la 1^{ère} à la 3^{ème} session, le patient a effectué une tâche 2-back avec répétition à voix haute. S'il atteignait alors un score d'au moins 80% de réponses correctes, les sessions 4 à 6 comprenaient des tâches 2-back sans répétition à voix haute (répétition silencieuse). De même, si le score de réponses juste se montait à 80% minimum, il se voyait administrer une tâche 3-back avec répétition à voix haute lors des sessions 7 et 8. En cas de 80% minimum de réponses correctes, il réalisait lors des séances 9 et 10 une tâche 3-back sans répétition à voix haute. Tant qu'un score supérieur à 80% de réponses correctes n'était pas atteint, les séances d'un même niveau de difficulté étaient répétées. La vitesse d'énonciation a également été adaptée en fonction des performances des patients.

3.2.5 Bilan à l'issue de la thérapie

Après la thérapie, une nouvelle séance d'évaluation a eu lieu pour chaque patient et comprenait les mêmes tests dont la tâche 3-back de lettres et les tests de fluences comme décrits ci-dessus ont été administrés en post-thérapie qu'en pré-thérapie à l'exception de ceux qui étaient déjà dans la norme au départ. Une séance de restitution des résultats a également

été fixée avec chaque patient, au cours de laquelle les progrès réalisés et les difficultés persistantes ont été rapportées, accompagnés d'un rappel des stratégies efficaces pour la mémoire de travail à mettre en place au quotidien ainsi que la prévention des facteurs influençant celles-ci.

3.2.6 Bilan à 3 mois de la thérapie

Une évaluation du maintien des performances a été réalisée 3 mois après la thérapie et comprenait les mêmes tests que ceux effectués en post-thérapie dont la tâche 3-back de lettres et les tâches de fluences phonétiques et catégorielles telle que décrite auparavant. Une dernière séance a été fixée avec chaque patient pour le compte-rendu des résultats, à l'instar de la séance post-thérapie. Cette séance permettait également de clore le suivi et de proposer un relai pour une prise en charge individuelle si des difficultés persistaient. Aucun patient n'a cependant souhaité poursuivre le traitement malgré que cette possibilité leur ait été offerte.

3.3 Statistiques

3.3.1 Analyse statistique des tâches 3-back de lettres

Pour les 4 séances de passation des sujets contrôles, les résultats ont été regroupés selon leur modalité (visuelle ou auditive). Les scores de chaque modalité des sujets contrôles de chaque sous-groupe (chacun correspondant à un patient) ont été moyennés et l'écart-type calculé à partir de tous les scores des sujets contrôles.

Pour chaque patient et chaque modalité (visuelle et auditive), les scores des deux séances de chaque étape (pré-thérapie, post-thérapie, maintien) ont été moyennés. La comparaison entre chaque patient et son groupe de contrôle correspondant a ensuite été établie par un test de Crawford¹⁵ avec une p-value de 0.05 pour chacune des 3 étapes (pré-thérapie, post-thérapie, maintien) selon la formule : $t = \frac{x-M}{(\sigma_c \times \sqrt{(N+1)/N})}$ avec $\sigma_c = \frac{\sqrt{\sum(x-M)^2}}{N-1}$

où M est la moyenne des scores des sujets contrôles, σ_c l'écart-type des scores et $N-1$ le degré de liberté. Le test a été réalisé pour la modalité visuelle ou auditive pour chaque patient. Ce test nous a permis de mettre en évidence les améliorations significatives des patients relativement à leur groupe de sujets contrôles à partir d'un échantillon restreint de sujets.

3.3.2 Analyse statistique des tâches contrôles

Un test de xi-carré selon Friedman a été utilisé afin de déterminer si un changement significatif de leur performance aux tâches de fluence catégorielle et phonologique avant et après traitement a eu lieu.

Le calcul a été effectué séparément selon la même méthode pour les deux tâches avec pour hypothèse H_0 que les performances des patients avant et après thérapie ne sont pas différentes. Les performances ont été rangées et la somme totale des rangs calculées. Le test de Friedman a ensuite été appliqué selon la formule :

$$Fr = \frac{12}{n \times k \times (k + 1)} \sum SR_k^2 - 3 \times n \times (k + 1)$$

avec n = nombre de conditions et k nombre d'échantillons, SR_k la somme des rangs du groupe. L'hypothèse H_0 a été acceptée ou rejetée selon un alpha 0.05.

3.3.3 Analyse statistique de la partie expérimentale

Lors de l'analyse des résultats comportementaux des patients obtenus à partir des données récoltées sous IRM, nous avons mesuré la performance des patients sous deux angles distincts : leur pourcentage de réponses correctes ainsi que leur temps de réaction, tout en restant à un niveau descriptif.

4. Résultats

4.1 Partie comportementale

4.1.1 Patient 1

Avant la thérapie, P1 s'avère déficitaire en modalité visuelle et auditive comme présenté sur la figure 3: ses performances sont en effet significativement inférieures à celles des sujets contrôles. On note cependant une amélioration considérable à l'issue de la thérapie : ses résultats s'alignent à ceux du groupe contrôle et deviennent significativement semblable aux sujets contrôles après le traitement. De plus, cette amélioration est maintenue puisque 3 mois après la thérapie, les résultats de P1 restent semblables à ceux du groupe contrôle.

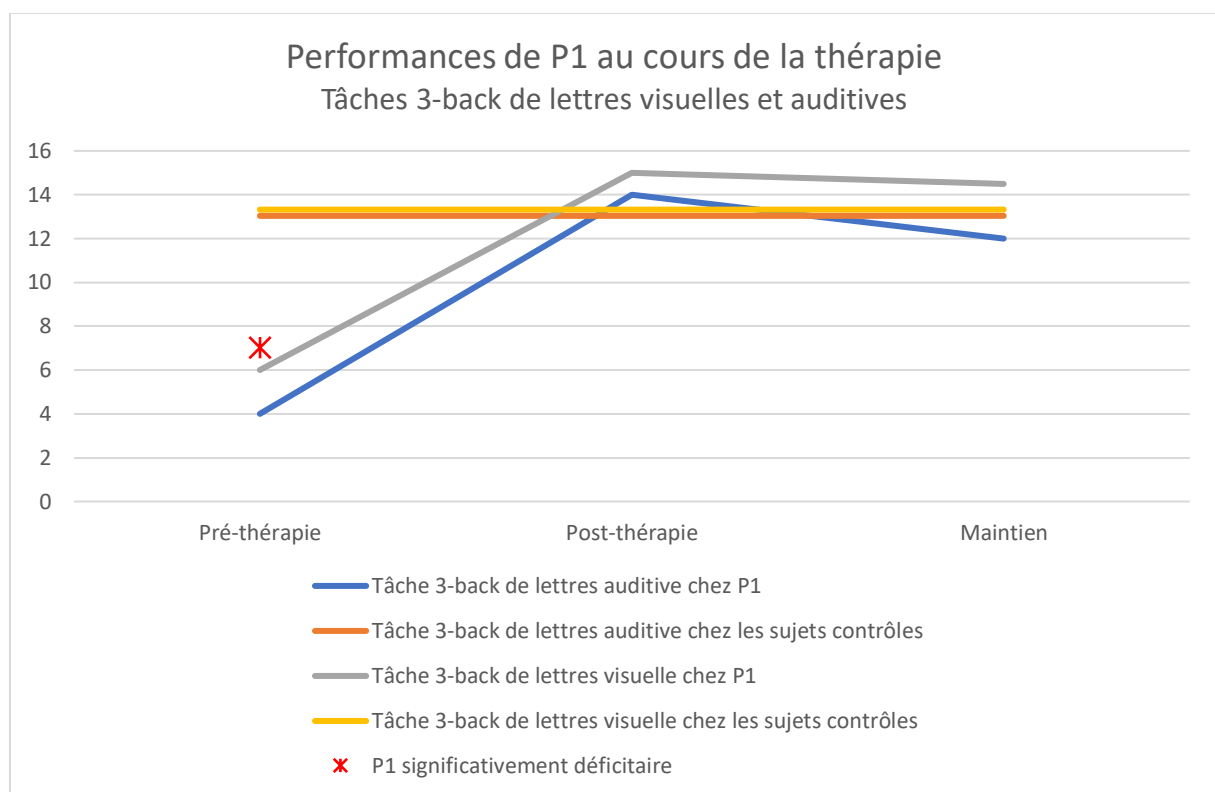


Figure 8 : performances de P1 et des sujets contrôles aux tâches 3-back visuelles et auditives. P1 normalise ses performances aux tâches effectuées après la thérapie et maintient cette performance 3 mois après la fin de la thérapie.

4.1.2 Patient 2

Avant la thérapie, P2 est significativement déficitaire dans les deux modalités auditives et visuelles. Après le traitement, ses performances se normalisent par rapport des sujets contrôles. De plus, cette amélioration est maintenue au cours du temps : en phase de maintien, 3 mois après la thérapie, il garde des résultats semblables à ceux des sujets contrôles. La figure 4 ci-dessous présente ces différents résultats.

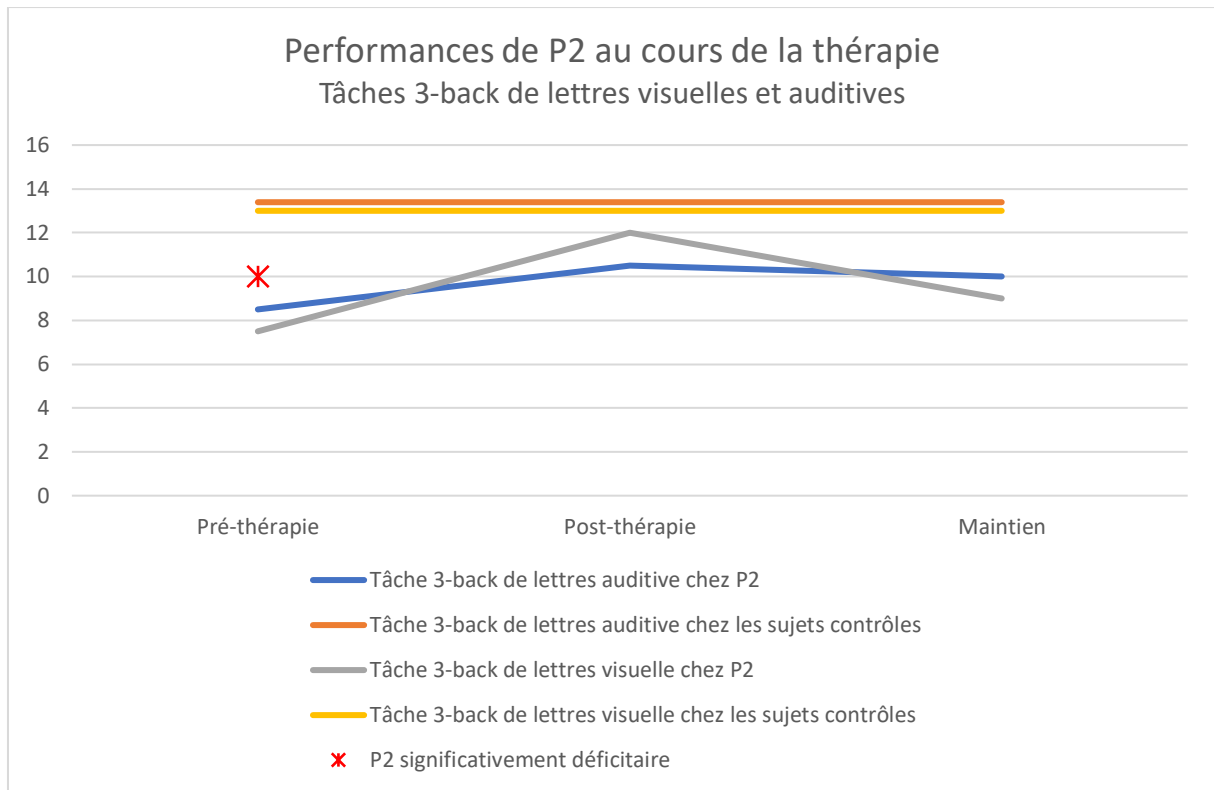


Figure 9 : performances de P2 et des sujets contrôles aux tâches 3-back. P2 normalise ses performances aux tâches effectuées après la thérapie et maintient cette performance 3 mois après la fin de la thérapie.

4.1.3 Patient 3

Avant la thérapie, P3 est significativement déficitaire dans les deux modalités. Après le traitement, ses résultats deviennent significativement semblables à ceux des sujets contrôles comme présenté dans la figure 5 ci-dessous. De plus, cette amélioration est maintenue au cours du temps : en phase de maintien, 3 mois après la thérapie, il garde des résultats significativement semblables à ceux des sujets contrôles.

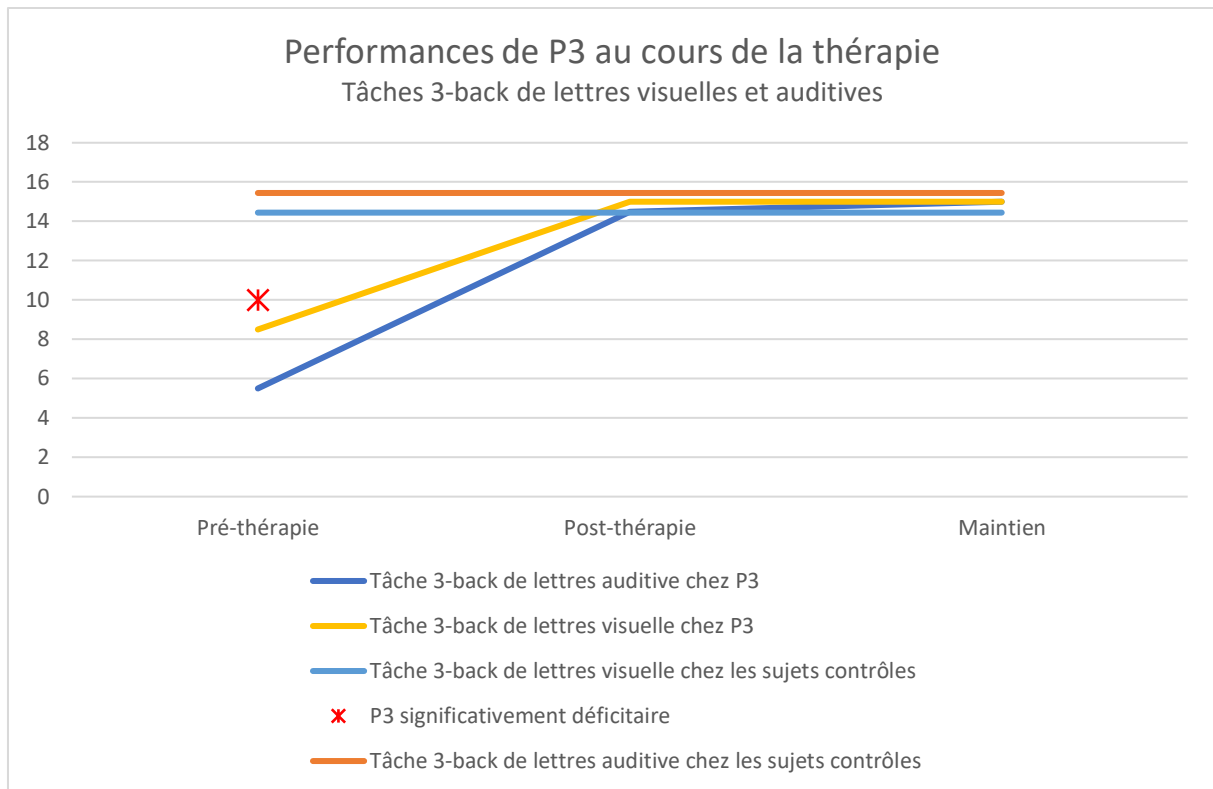


Figure 10 : performances de P3 et des sujets contrôles aux tâches 3-back. P3 normalise ses performances aux tâches effectuées après la thérapie et maintient cette performance 3 mois après la fin de la thérapie.

4.1.4 Tâches contrôles

Concernant l'analyse statistique des tâches contrôles (fluence catégorielle et phonologique), il apparaît qu'il n'y a aucune différence significative selon le test de Friedman concernant les performances des patients avant et après la thérapie aux tâches de fluence phonologique et catégorielle.

4.2 Partie expérimentale en IRM fonctionnelle

4.2.1 Patient 1

Tâche de lettres :

Le taux de réponses correctes de P1 (figure 6) avant le traitement se situe à 89% et ne subit aucun effet test-retest puisqu'il reste stable entre la baseline 1 et la baseline 2. Après le traitement, ce taux augmente à 100%, supplantant alors les performances du groupe contrôle, avant de redescendre à son niveau initial de 89%. L'amélioration transitoire des performances n'a donc pas pu être maintenue dans le temps.

Il est intéressant de noter que les taux de réponses correctes sont exactement les mêmes pour la tâche contrôle. P1 n'a donc eu aucune facilité supplémentaire lors de la réalisation de la tâche contrôle.

Si l'on analyse le temps de réaction (figure 7), on remarque une cinétique similaire à l'exception d'une légère baisse de rapidité lors de la séance de baseline 2. En effet, le premier temps de réaction se situe à 1329ms lors de la baseline 1, augmente ensuite légèrement à 1579ms lors de la baseline 2, puis redescend à 1012 secondes en post-traitement avant de ré-augmenter à 1292 secondes en post traitement.

Les temps de réaction de la tâche contrôle suivent la même cinétique (baseline 1 : 1092ms - baseline 2 : 1160ms - post-traitement : 920ms - maintien : 1083ms). Si aucune amélioration 3mois après la thérapie ne peut être mise en évidence au niveau du taux de réponses correctes pour P1, on note cependant une légère amélioration du temps de réaction après la thérapie.

En conclusion, ses performances s'améliorent transitoirement seulement en terme de performance, mais P1 gagne cependant en rapidité même à 3 mois de la thérapie.

Il est également intéressant de relever encore une fois la corrélation entre la tâche contrôle et la tâche expérimentale, ce qui suggère que les difficultés du patient ne sont pas influencées par la complexité de la tâche. Dès lors, on peut penser que l'obstacle à une bonne performance de P1 dans la tâche de lettre n'est pas directement dû à une atteinte de la mémoire de travail mais plutôt à des troubles de la concentration ou de l'attention.

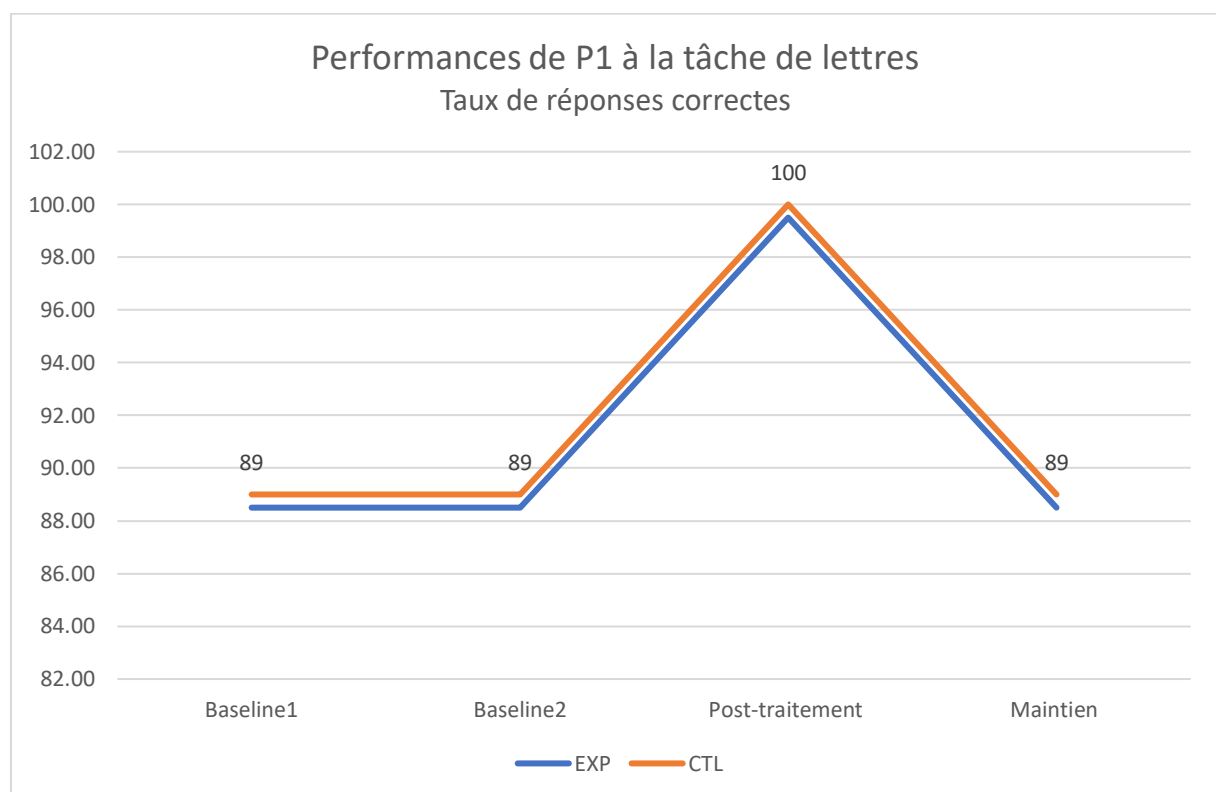


Figure 11 : amélioration transitoire des performances de P1 en cours de thérapie en terme de réponses correctes

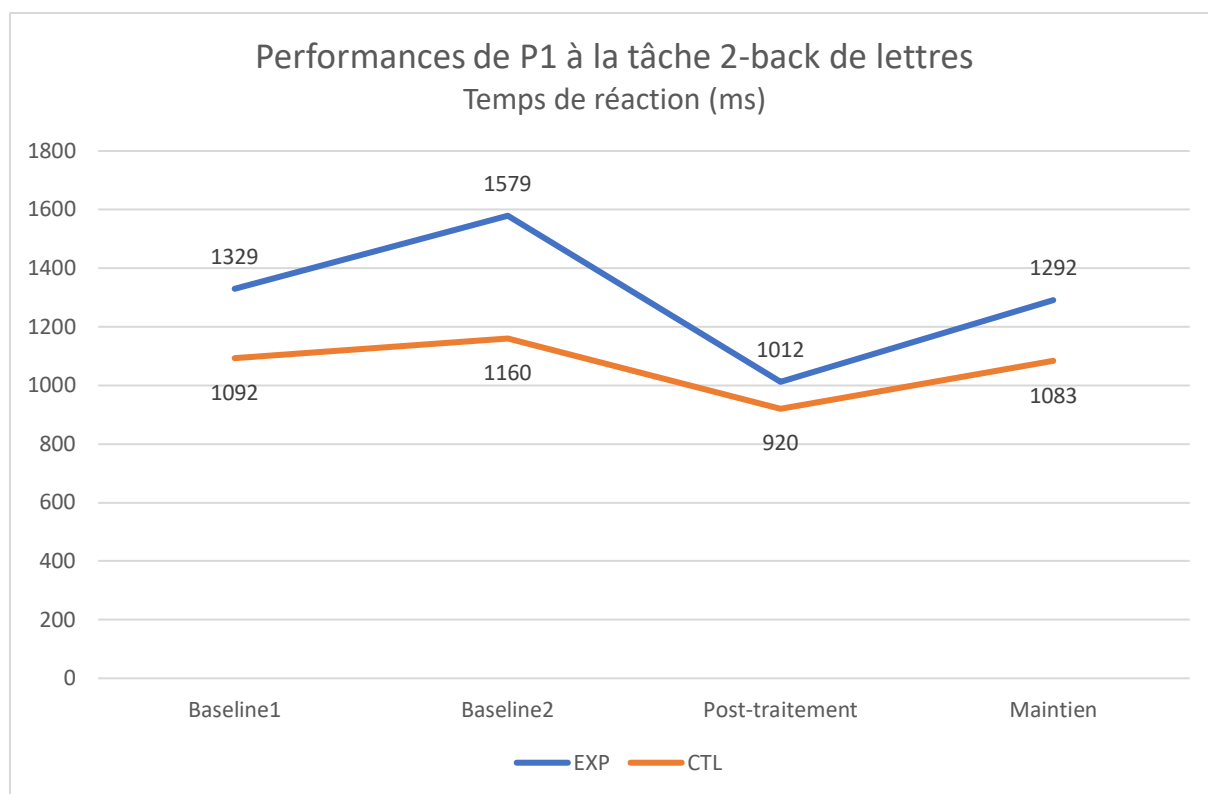


Figure 12 : variations des performances de P1 en termes de temps de réaction au cours de la thérapie aux tâches expérimentales et contrôles

4.2.2 Patient 2

Tâche de lettres

En analysant les performances de P2 (figure 8), on remarque qu'il est initialement déficitaire par rapport au groupe contrôle dans la tâche de lettres avec un taux de réponses correctes à 83% lors de la session d'épreuve initiale par baseline 1. Néanmoins, dès la session de baseline 2, son taux augmente à 100%. Il réussit à maintenir cette amélioration après le traitement.

Or, si on ne peut voir une amélioration avant et après traitement en termes de taux de réponses correctes puisqu'il plafonne à un taux maximal avant la thérapie, on remarque cependant que P2 s'améliore tout de même en donnant des réponses plus rapides (figure 9) après la thérapie qu'à la deuxième séance avant la thérapie sans qu'aucune erreur ne soit pour autant commise. En effet, son temps de réaction, initialement à 1477 avant la thérapie avec plus d'erreur fait part d'une certaine précipitation. En baseline 2, ce temps augmente à 1729. Après la thérapie, il redescend à 1586 sans pour autant commettre plus d'erreurs. Il est intéressant de noter que P2 est très stable dans la tâche contrôle avec un taux inchangé à 100% avant et après la thérapie, ainsi qu'un temps de réaction très stable (1247ms, 1311ms puis 1311). On peut donc en conclure qu'il a bénéficié de la thérapie et que ce résultat est très fiable en raison de la constance des performances à la tâche contrôle, qui garantit de ce fait que l'amélioration est spécifique à la mémoire de travail, en étant dépendante de la difficulté de la tâche.

Néanmoins, la session de maintien n'a pas pu être organisée. Il manque donc les données relatives au maintien de l'amélioration observée à l'issue de la thérapie.

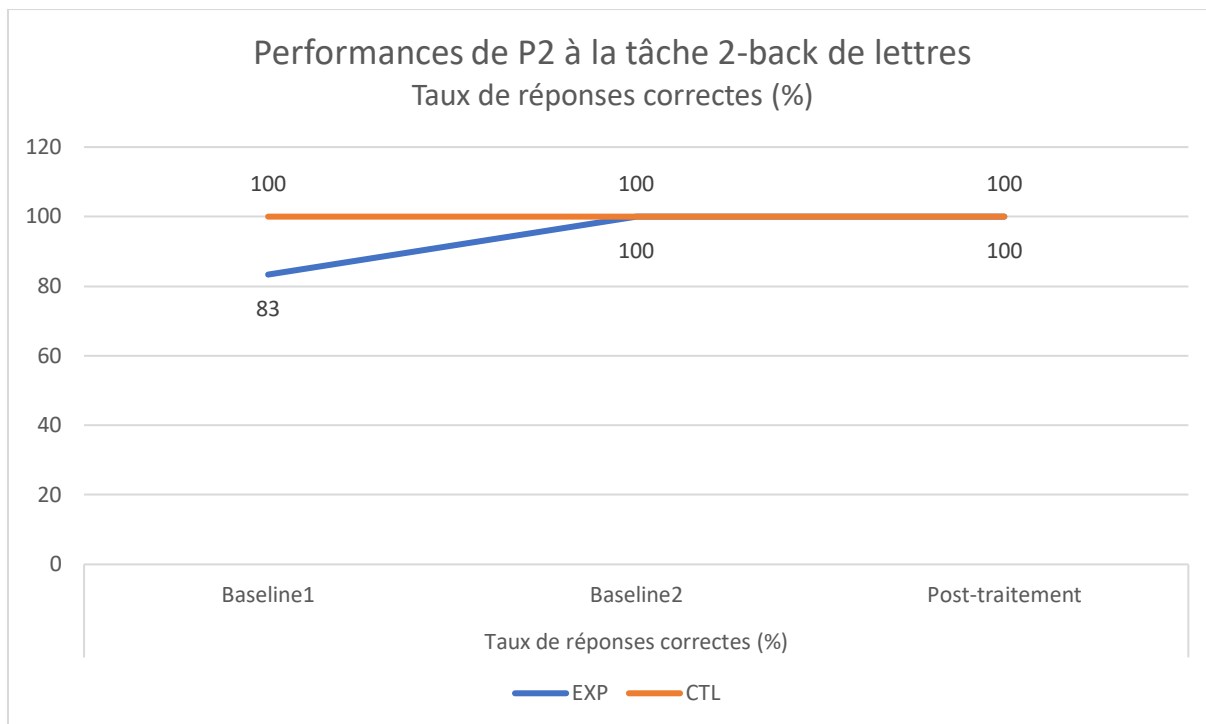


Figure 13 : amélioration des performances de P2 au cours de la thérapie à la tâche expérimentale, maintien inconnu

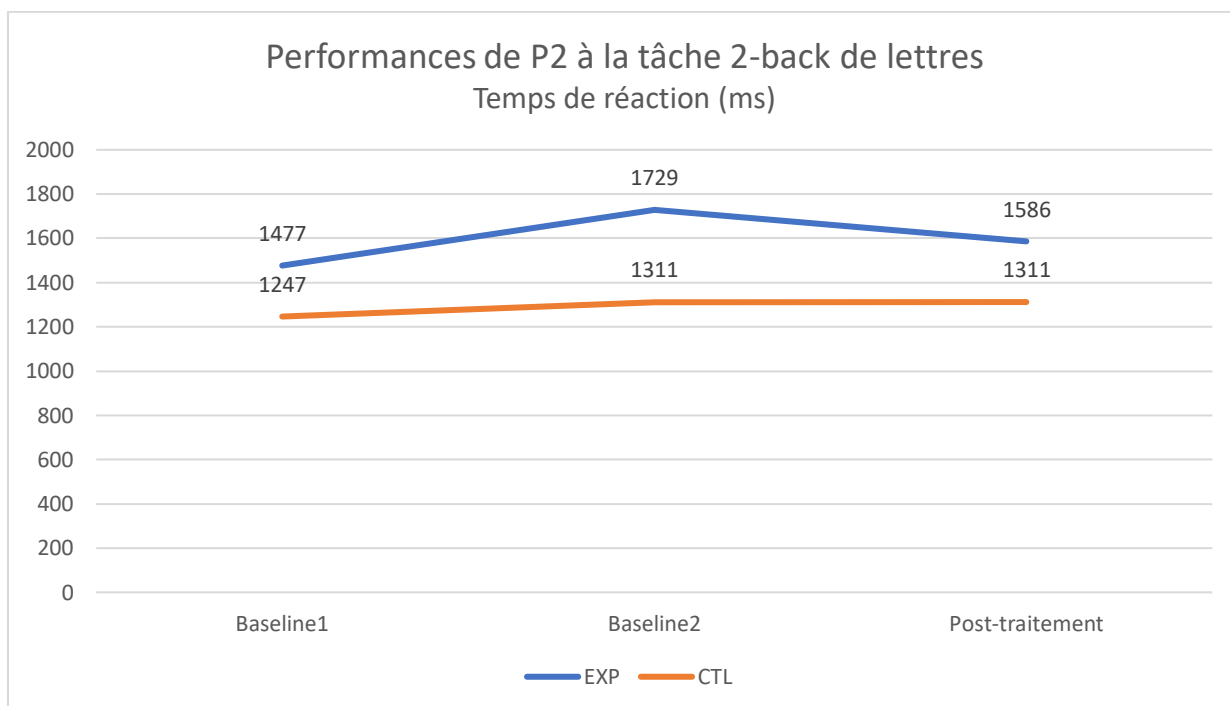


Figure 14: amélioration du temps de réaction entre la baseline 2 et le post-traitement, stabilité des temps de réaction à la tâche contrôle

Tâche de symboles

Au niveau de la tâche de symboles (figure 10), on remarque un effet test-retest important avec un passage de 53% à 66% de réponses correctes entre la baseline 1 et la baseline 2 avant

le traitement. Après le traitement, aucune amélioration des performances n'est visible avec un taux à 64%. Toutefois, le taux de réponses correctes de la tâche contrôle augmente à 100% après le traitement, contre 56% lors de la baseline 1 et 89% lors de la baseline 2. On peut donc penser que le patient s'est passablement amélioré pour une tâche facile grâce à la thérapie, mais que la complexité de la tâche représente un obstacle important à son amélioration.

Les temps de réactions suivent la même cinétique (figure 11): pour la tâche expérimentale, ils passent de 1768ms à 1609ms entre les deux baseline puis augmentent à 1840ms après le traitement. Le traitement n'a donc pas pu être bénéfique en termes de performances car légèrement plus d'erreurs sont commises par P2 avec un temps de réponses malgré tout plus lent.

Le temps de réaction pour la tâche contrôle reste plus stable mais expérimente tout de même une légère augmentation en passant de 1447ms lors de la session baseline 1, 1505ms à la baseline 2 contre 1590ms après le traitement.

On peut donc mettre en évidence une grande disparité de réponse à la thérapie entre les tâches verbales et non verbales pour P2. En effet, si la thérapie semble être bénéfique en ce qui concerne ses performances verbales, les performances non verbales de P2 ne montrent pas la même amélioration. Plus précisément, il semblerait que P2 ne s'améliore que pour la tâche contrôle non verbale, la tâche expérimentale semblant rester trop complexe pour qu'une amélioration soit mise en évidence.

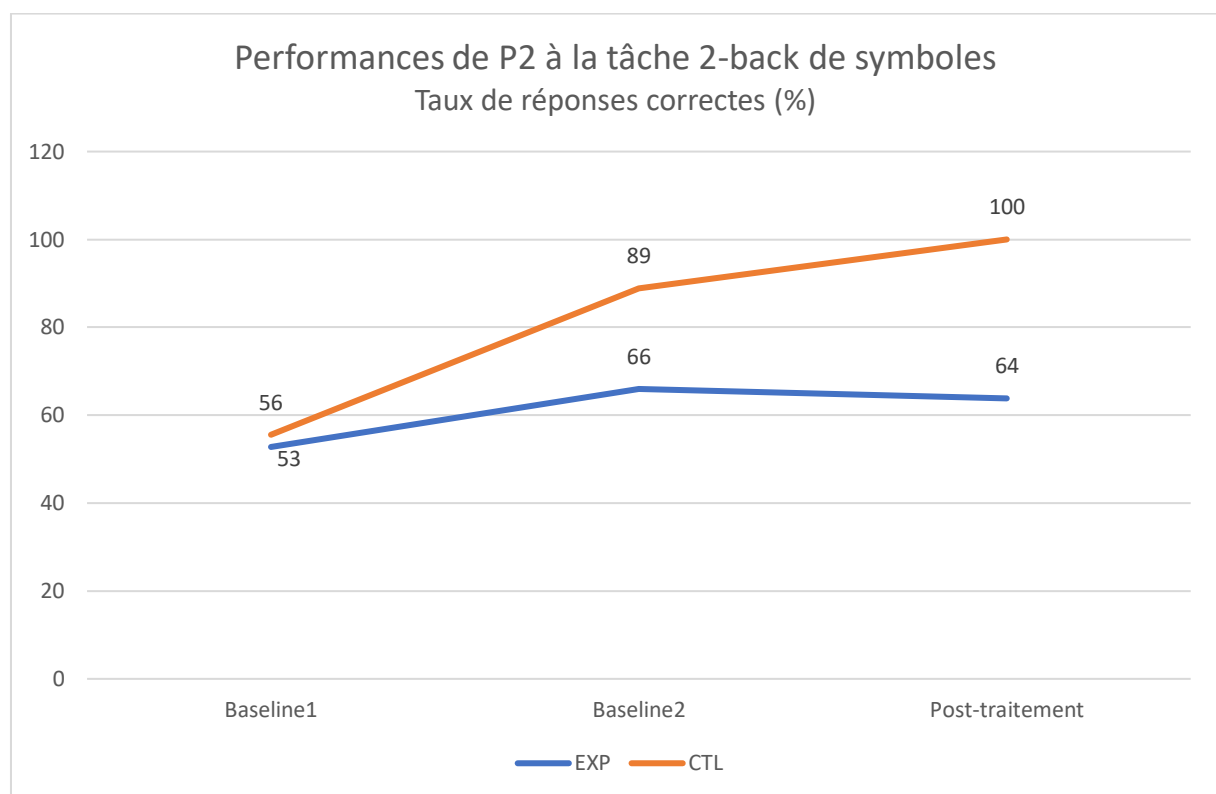


Figure 15: stabilité des performances de P2 au cours de la thérapie à la tâche expérimentale, amélioration à la tâche contrôle

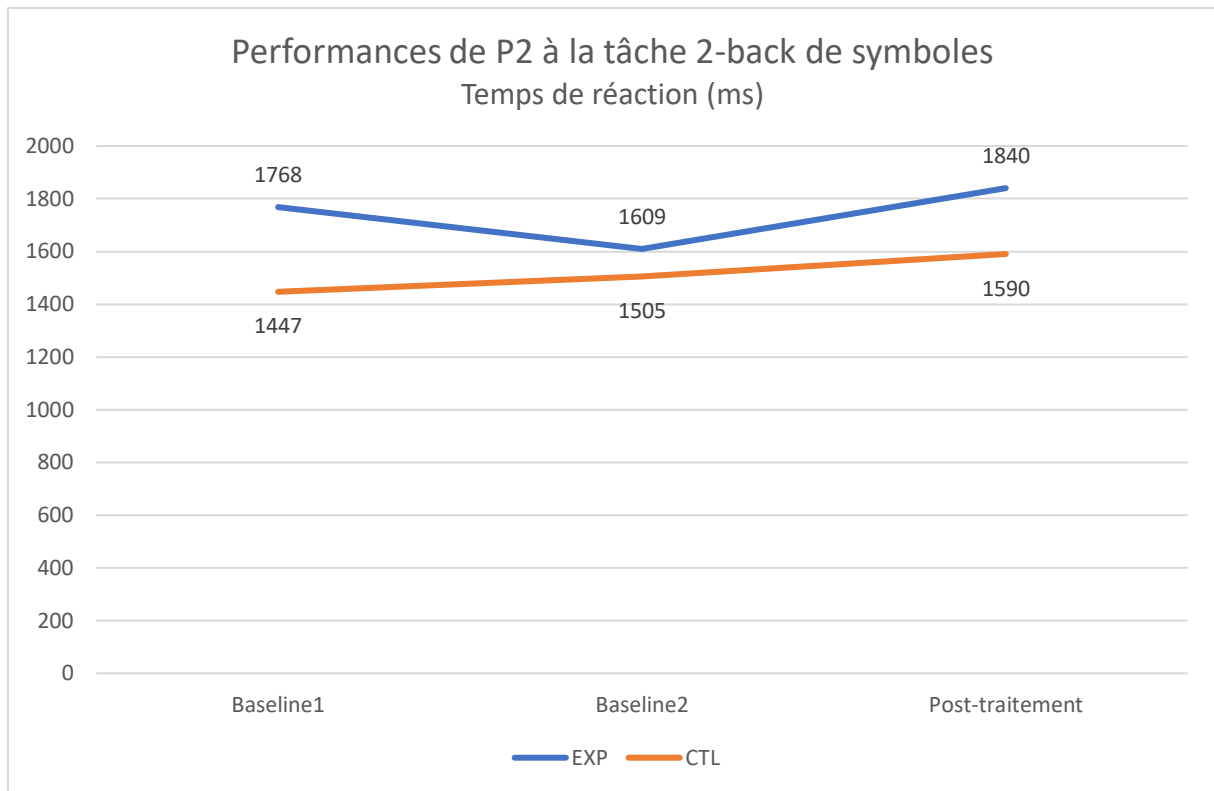


Figure 16 : stabilité des temps de réaction de P2 au cours de la thérapie

4.2.3 Patient 3

Tâche de lettres

Au niveau du taux de réponses correctes (figure 12), P3 présente une amélioration de 11% entre la baseline 1 et la baseline 2 : en effet, le taux de réponses correctes atteint est de 89% lors de la première passation (baseline 1) et atteint 100% lors de la 2^{ème} passation. Cependant, après le traitement, le patient atteint plutôt un score de 94% qu'il réussit à maintenir dans le temps. Malgré le léger recul de sa performance, le taux final s'avère tout de même supérieur à celui d'avant la thérapie.

Si l'on analyse le temps de réaction (figure 13), on note une importante diminution du temps de réponse entre la première et deuxième session : en effet, celui-ci passe de 1518ms à 1092ms. Le temps de réaction augmente cependant légèrement après la thérapie pour se stabiliser entre 1180 lors de la première session post-traitement et 1164 lors de la deuxième. P3 s'avère donc plus rapide et meilleur après la thérapie et peut maintenir cette cinétique à plus long terme.

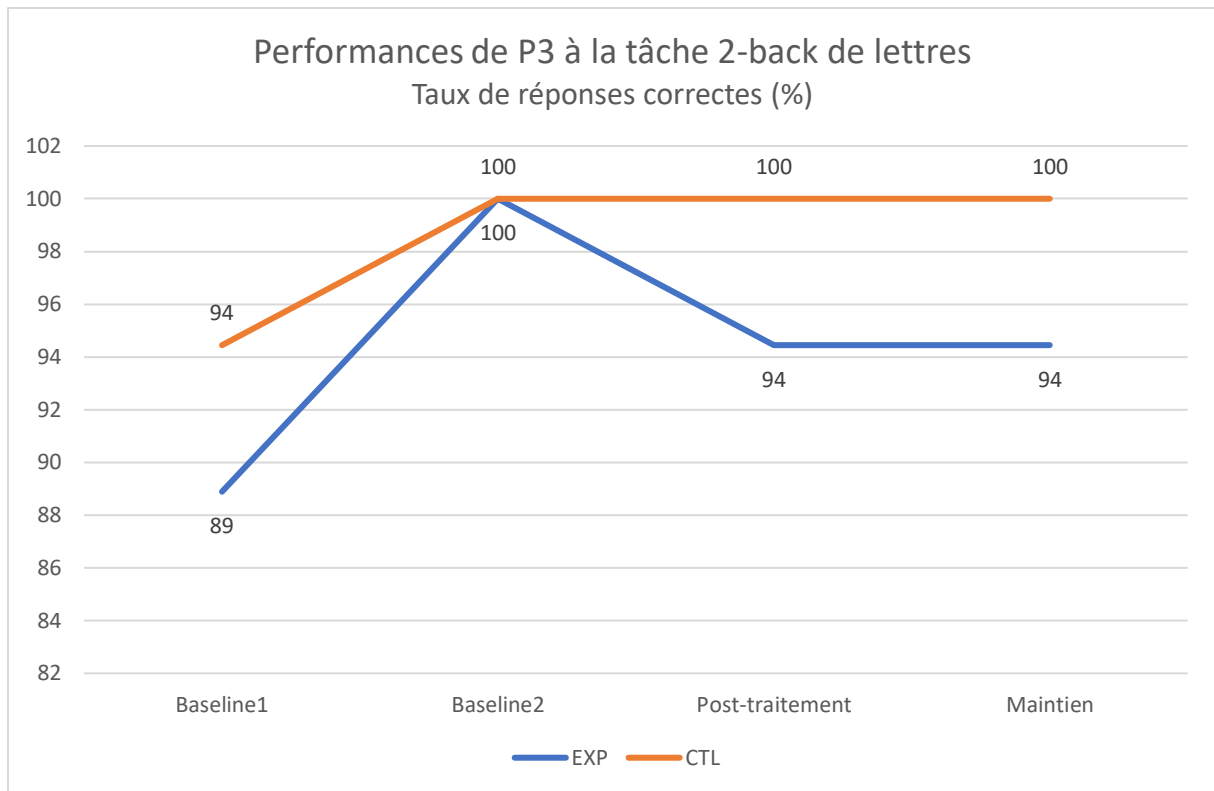


Figure 17 : stabilité des performances de P3 au cours de la thérapie aux deux tâches

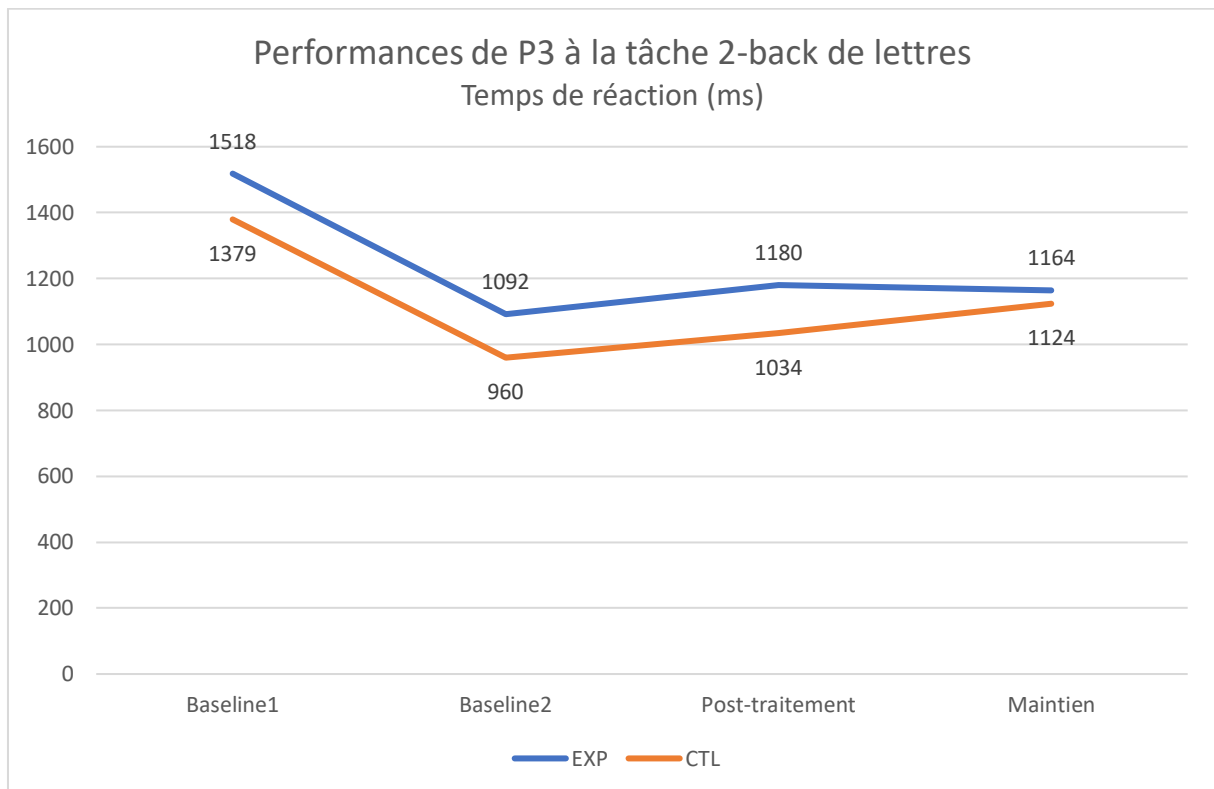


Figure 18 : amélioration du temps de réaction de P3 au cours de la thérapie aux deux tâches

Tâche de symboles

Lors de l'analyse du taux de réponses correctes (figure 14), on remarque que P3 améliore de façon importante ses performances avant le traitement en passant de 76% de réponses

correctes à 94% entre les baselines 1 et 2. Après le traitement, il maintient sa performance avec un taux similaire de 94%. Cependant, à 3 mois après le traitement, sa performance diminue à un taux de 65%, devenant alors inférieures à ses performances initiales. A 3 mois de la thérapie, il semble donc avoir péjoré ses performances, alors que les performances à la tâche contrôle restent stables.

La même cinétique peut être observée pour le temps de réaction (figure 15). En effet, P3 abaisse d'abord son temps de réaction, passant de 1788ms à 1481ms, avant de légèrement le ré-augmenter en post-traitement, passant de 1050ms à 1266ms. Il est toutefois intéressant de voir qu'il observe la même cinétique pour les tâches contrôles, ce qui pencherait plutôt l'hypothèse d'une baisse de concentration transitoire lors de l'examen. Cependant, à ce stade de l'étude, il est difficile de conclure en faveur d'une hypothèse. Des études ultérieures devraient être menées.

Il est intéressant de noter que résultats restent très stables pour P3 directement après le traitement. Bien que ses performances se péjorent à 3 mois de la thérapie, il devient cependant plus rapide.

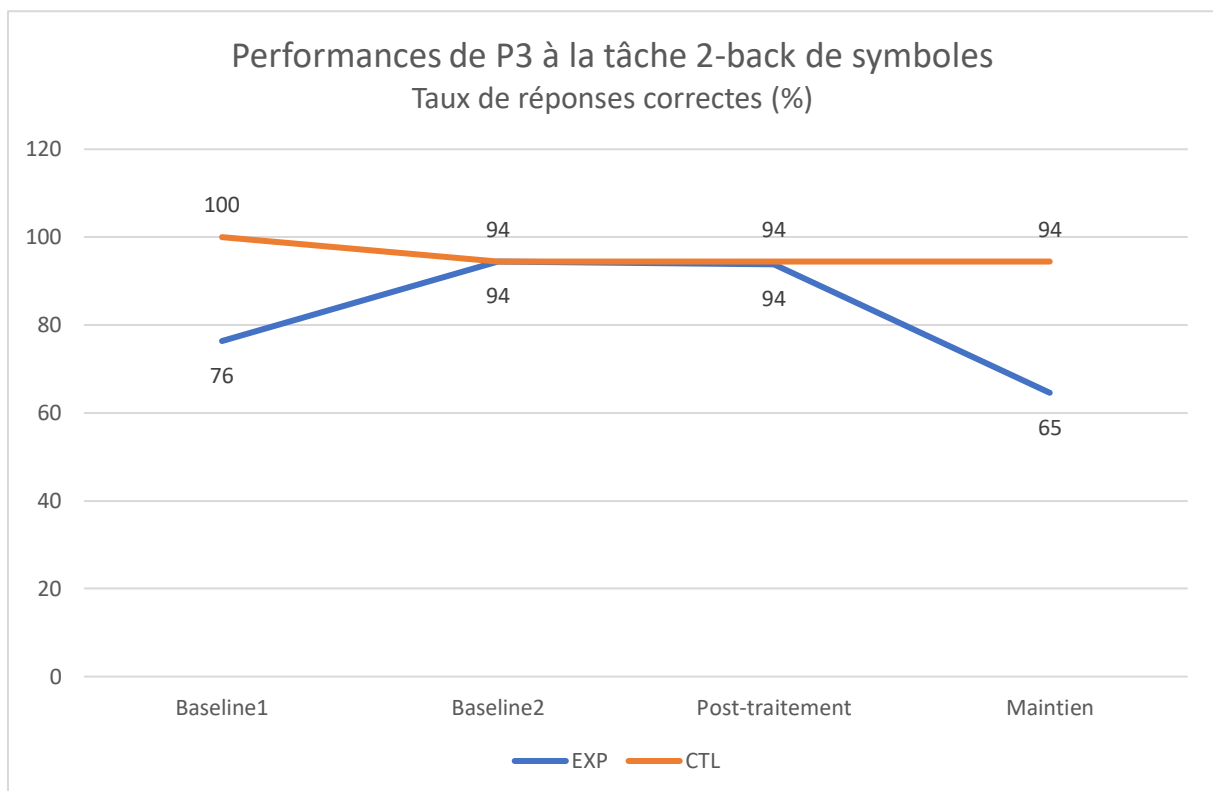


Figure 19 : variation des performances de P3 au cours de la thérapie

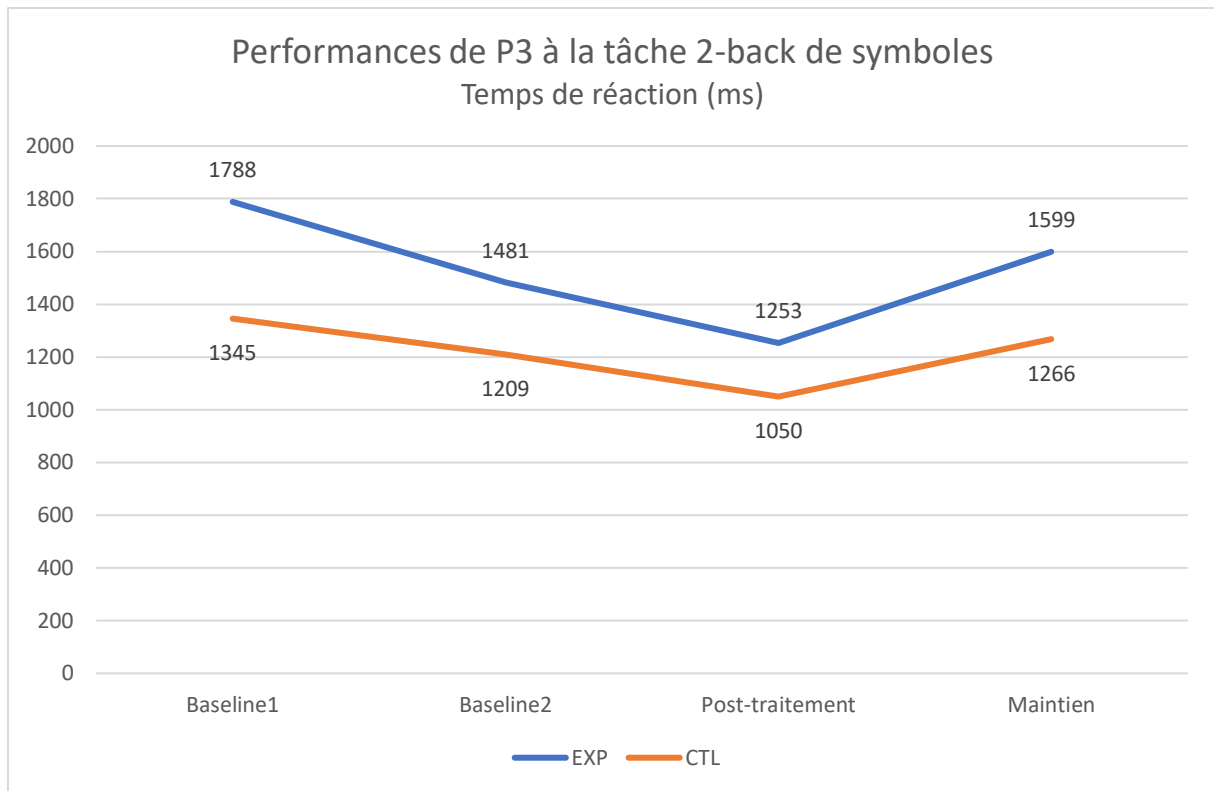


Figure 20 : amélioration transitoire du temps de réaction de P3 au cours de la thérapie

5. Discussion

A travers ces différentes expériences, nous avons pu isoler des résultats qui nous permettent de répondre à notre question initiale, à savoir si le programme de thérapie tel que présenté est efficace dans la rééducation de la mémoire de travail chez les patients cérébro-lésés. Pour rappel, nos hypothèses de départ stipulaient que la thérapie conduirait une amélioration de la mémoire de travail visible dans les différentes tâches n-back au sein de notre population de patients ayant subi un AVC, que l'amélioration des performances des patients serait spécifique à la mémoire de travail et qu'elle se maintiendrait au cours du temps. Il est alors temps de confronter ces résultats à nos hypothèses initiales.

5.1 Interprétation des résultats des tâches comportementales

Tout d'abord, nos premiers résultats semblent valider partiellement nos hypothèses selon lesquelles les performances des patients à l'issue de la thérapie seraient augmentées significativement dans les tâches n-back et se maintiendraient dans le temps.

Si l'on s'intéresse plus particulièrement aux résultats de la tâche 3-back, on remarque en effet que ceux-ci mettent en évidence un bénéfice de la thérapie intensive pour les patients souffrant d'une atteinte de la mémoire de travail, puisque le traitement a permis une amélioration significative des performances relative à la mémoire de travail des 3 patients présentés lors des tâches 3-back comportementales. De même, cette amélioration de la mémoire de travail secondaire au traitement semble s'inscrire sur la durée puisqu'elle est maintenue 3 mois après la thérapie. Selon les résultats de cette tâche, le traitement serait donc bénéfique au long terme. De plus, il est intéressant de noter que cette amélioration intervient tant bien pour la modalité visuelle que pour la modalité auditive. La thérapie semble donc agir sur le traitement d'informations visuelles et auditives. Or, lors des séances de thérapie, c'était une tâche n-back de lettre qui était administrée avec une énonciation orale des lettres par le thérapeute. On voit donc qu'en agissant principalement par le biais boucle phonologique, les autres structures de la mémoire de travail semblent être rééduquées, ce qui confirme la présence d'un transfert entre le matériel auditif et le matériel visuel en mémoire de travail.

Cependant, si l'ensemble des patients semblent s'améliorer de manière significative pour la tâche 3-back de lettres à l'issue de la thérapie, il semble que ce ne soit moins systématiquement le cas pour la tâche 2-back de lettres et de symboles tel que présenté dans les résultats ci-dessus. En effet, l'amélioration est présente directement après la thérapie mais n'est pas systématiquement maintenue, tant dans la tâche 2-back de lettres que la tâche 2-back de symboles. Cependant, les résultats restent à tendance favorable, avec une amélioration partagée entre les performances et les temps de réactions, bien que moins clairement maintenue que pour la tâche 3-back décrite ci-dessus. Malgré les quelques variations, on observe de manière générale une tendance à l'amélioration qui suggère dès lors la présence d'un transfert entre le matériel auditif, utilisé pour la rééducation, et le matériel verbal, utilisé lors des tâches 2-back. De même, on observe également la présence d'un transfert entre le verbal, exercé par les tâches n-back de lettres en thérapie, et le non verbal, évalué au cours des sessions de tâches 2-back de symboles.

Quelques hypothèses peuvent être formulées pour expliquer la différence de résultats entre les tâches 3-back, montrant une amélioration et un maintien très clair, et les tâches 2-back, avec des résultats moins clairs bien que favorables. On peut premièrement évoquer le contexte dans lequel ces deux épreuves ont été choisies. En effet, l'épreuve 2-back a pour but d'éviter qu'aucune réaction ne puisse être observée face à une tâche qui serait trop difficile et donc pas assez discriminante. En étant peu exigeante sur la capacité de mise à jour, cette tâche nous assure d'observer un changement après la thérapie de manière assez probable.

En revanche, la tâche 3-back a quant à elle été choisie afin d'éviter un effet plafond, nous permettant alors d'observer l'ampleur de l'amélioration en lui donnant une marge assez élevée avant d'atteindre les performances maximales. Bien que très ressemblantes, ces tâches ont donc des buts légèrement différents. Dès lors, cette différence de réaction et ces incohérences dans les résultats pourraient être expliqués par le fait qu'à la tâche 2-back, les sujets s'avèrent peu déficitaires par rapport au groupe contrôle même avant la thérapie. Le risque est alors de surestimer et surinterpréter les variations des sujets au cours des différentes séances, puisqu'avec des performances directement très hautes et peu d'erreurs commises, la moindre erreur s'avère très pénalisante en termes de score. En revanche, lors de l'épreuve 3-back, les performances initiales des patients sont plus éloignées de celles des sujets contrôles. Dès lors, la performance est moins pénalisée par la moindre erreur et une plus grande amélioration est aisément atteinte au vu de la plus grande marge de manœuvre. Les variations sont donc moins visibles puisque l'échelle avec laquelle nous considérons les résultats est plus grande. On peut donc en conclure que la tâche 3-back permet de mieux discriminer l'efficacité du traitement que la tâche 2-back.

Un autre point que l'on peut relever est la différence de conditions de passation pour les deux tâches. En effet, alors que la tâche 3-back était effectuée dans le même environnement que la thérapie, les tâches 2-back de lettres et de symboles ont été administrées sous IRM, ce qui implique un environnement plus stressant et fatigant avec la présence de plus d'interférences liée aux bruits occasionnés par l'examen. Cette différence de condition peut alors se répercuter sur les résultats, bien qu'il faille tempérer ce point en rappelant que les sujets contrôles ont passé les tests dans les mêmes conditions que les patients. Alors que la gestion des interférences est aussi une composante de la mémoire de travail touchée chez nos patients, on peut supposer que c'est celle-ci qui, plus que la capacité de mise à jour, est responsable de la différence de performances entre les deux tâches.

Si on essaie de mettre en lien les résultats de chaque patient avec leur lésion anatomique initiale, on remarque une certaine cohérence dans les résultats obtenus selon les difficultés propres des patients. En effet, P1 souffre de lésions concernant plus particulièrement le stockage visuel, la récapitulation spatiale et la boucle articulatoire. Or, il semble bénéficier de la thérapie tant dans les modalités visuelles qu'auditives du matériel verbal (symboles non testés). La thérapie, agissant initialement sur la boucle articulatoire, a donc également permis la rééducation, avec un maintien partiel, des autres structures atteintes.

P2 qui souffre de lésions situées dans la région du stockage visuel et phonologique semble particulièrement bénéficier de la thérapie avec une amélioration globale, maintenue dans le temps, de toutes les modalités. La thérapie a donc permis d'agir sur les différentes structures en se servant initialement plus spécifiquement de la boucle phonologique dont la composante de stockage était atteinte.

Enfin, P3 présente des résultats moins clairs, ce qui apparaît logique étant donné la localisation plus profonde de ses lésions concernant le noyau lenticulaire gauche dont le rôle dans la mémoire de travail est moins clair.

Dès lors, on remarque que la thérapie répond aux besoins spécifiques des patients, particulièrement lorsque ceux-ci présentent une atteinte située dans une région spécifique de la mémoire de travail.

5.2 Interprétation des tâches contrôles

Il est également intéressant de noter que la thérapie semble agir spécifiquement sur la mémoire de travail, puisque la même amélioration n'est pas retrouvée au niveau d'autres fonctions cognitives telles qu'au niveau de la mémoire sémantique et des fonctions exécutives, comme mis en évidence par les tâches contrôles de fluence catégorielle et sémantique, dont les performances des trois patients restent stables tout au long de la thérapie. Ces résultats valident donc notre seconde hypothèse selon laquelle l'efficacité de la thérapie serait spécifique à la mémoire de travail. Le fait qu'il n'y ait aucune différence significative entre les performances avant et après thérapie à ces tâches est effectivement le résultat attendu et nous confirme que l'amélioration des patients suite à la thérapie dans les tâches de n-back n'est pas due à l'amélioration spontanée des patients hors thérapie mais résulte de la thérapie, qui s'avère donc spécifique pour les tâches relatives à la mémoire de travail.

5.3 Avantages de la thérapie

Premièrement, on peut relever que le traitement a eu lieu plus de 3 mois après la lésion cérébrale, à un stade chronique. Ceci signifie donc qu'il est possible de rééduquer la mémoire de travail à distance d'un AVC et constitue de ce fait un avantage majeur de cette thérapie. En effet, une telle thérapie requiert un investissement considérable de la part des patients et un tel effort est difficile à envisager dans la phase aiguë où de nombreux autres traitements interviennent également. De plus, à un stade aigu, il est encore difficile d'évaluer quels sont les troubles causés par l'AVC, l'atteinte étant généralement plus globale et touchant encore différentes fonctions qui seront également rééduquées à travers les autres thérapies.

Deuxièmement, cette étude met en évidence la présence d'un transfert entre la rééducation de la mémoire de travail à partir de matériel auditif au matériel visuel, de même qu'au matériel non verbal, ce qui constitue un avantage majeur de la thérapie. En effet, en utilisant un matériel restreint, on peut agir sur l'ensemble de la mémoire de travail et améliorer les performances des patients pour la mémorisation de données de n'importe quel type. Avec une thérapie simple, on exerce une action globale sur la mémoire de travail.

Un autre avantage de la thérapie est de permettre des résultats très rapides. Avec une thérapie de 10 sessions réparties sur 2 semaines, on peut mettre en évidence une amélioration significative de la mémoire de travail.

Notre étude met donc en évidence que cette thérapie simple et brève de la mémoire de travail constitue un bénéfice important pour les patients.

5.4 Limitations de l'étude et perspectives

Cependant, cette étude comprend certaines limitations.

Premièrement, il faudrait confronter les résultats à ceux que l'on obtiendrait en augmentant le nombre de patients inclus dans l'étude. En effet, même si les résultats s'avèrent encourageants jusqu'à présent, le nombre de patients étudiés reste faible. Il faudrait donc pouvoir mener la même expérience à une plus grande échelle.

Dans un deuxième temps, on peut également relever qu'il serait intéressant de tester le format de la thérapie. En effet, le format actuel s'avère très contraignant pour les patients et suscite une importante fatigue qui s'est parfois répercutée sur leurs performances dans les tests. Il serait donc intéressant de confronter les résultats obtenus avec le design actuel de ce programme de neuroréhabilitation à ceux que l'on obtiendrait dans le cadre d'un programme allégé afin de comprendre si le bénéfice de la thérapie se situe dans son intensité ou si son intensité peut justement être réduite sans compromettre l'amélioration des performances cognitives et tout en permettant la même efficacité en terme de rééducation de la mémoire de travail.

6. Références

- ¹ OMS, http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/fr/
- ² Concept of Human Memory par Endel Tulving, 1991
- ³ Working memory from the psychological and neurosciences perspectives : a review
Wen Jia Chai, Aini Ismafairus Abd Hamid and Jafri Malin Abdullah, March 2018, *Frontiers in Psychology*
- ⁴ Working memory. *Psychol. Learn. Motiv.* 8, Baddeley, A., and Hitch, G., 1974
- ⁵ The episodic buffer : a new component of working memory? Baddeley, 2000, Oxford University Press
- ⁶ Phonological Working Memory: A Critical Building Block for Reading Development and Vocabulary Acquisition? , Susan E. Gathercole (*University of Bristol, UK*), Alan D. Baddeley (*MRC Applied Psychology Unit, Cambridge, UK*), *European Journal of Psychology of Education* 1993, Vol. VIII, n 3, 1993, I.S.P.A.
- ⁷ À la recherche du calepin visuo-spatial en mémoire de travail, Catherine Monnier et Jean Luc Roulin, *L'Année psychologique*, 1994, 94, 425-460
- ⁸ Visuo-spatial Working memory, Robert H. Logie, Department of Psychology, University of Aberdeen, Aberdeen UK, 1995
- ⁹ Évaluation du buffer épisodique : deux épreuves testant les capacités d'association et de stockage d'informations verbales et spatiales par Peggy Quinette, Bérangère Guillery-Girard, Mathieu Hainselin, Mickaël Laisney, Béatrice Desgrances et Francis Eustache, Inserm, U1077, 14000 Caen, France, Université de Caen Basse-Normandie, UMR-S1077, 14000 Caen, France, École pratique des hautes études, UMR-S1077, 14000 Caen, France, CHU de Caen, UMR-S1077, avenue de la Côte-de-Nacre, CS 30001, 14033 Caen, Cedex 9, France
- ^{10a} Working Memory : Théories, Models, and Controversies par Alan Baddeley, 2011
- ^{10b} Visuo-spatial Working memory, Robert H. Logie, Department of Psychology, University of Aberdeen, Aberdeen UK, 1995
- ^{11a,12} Réhabilitation of the central executive component of working memory : a re-organisation approach applied to a single case, J. Duval, F. Coyette & X. Seron, 2008
- ^{11b} Cognitive rehabilitation of the updating sub-component of working memory in schizophrenia: A case study , Levaux et al, 2009
- ^{11c} Neurocognitive Deficits and Functional Outcome in Schizophrenia: Are We Measuring the "Right Stuff"?, Green, 1996; Green, Kern, Braff, & Mintz, 2000

- ^{12a} Les fluences verbales : aspects théoriques et nouvelles approches, Fabienne Gierski, Anne-Marie Ergis, 2004
- ^{13b} Cognitive or Cognitive-Motor Executive Function Tasks? Evaluating Verbal Fluency Measures in People with Parkinson's Disease, Alessandra Ferreira Barbosa, Mariana Callil Voos, Janini Chen, Debora Cristina Valente Francato, Carolina de Oliveira Souza, Egberto Reis Barbosa, Hsin Fen Chien, and Letícia Lessa Mansur, 2017
- ¹⁴ Fluence phonologique (CHUV, Peter-Favre *et al.*, 1985, non publiée) fluence phonologique (Gremots, Bézy, Renard & Pariente, 2016) et Fluence catégorielle (CHUV, Peter-Favre *et al.*, 1985, non publiée)
- ^{15a} Investigation of the single case in neuropsychology: Confidence limits on the abnormality of test scores and test score differences, Crawford J. & Garthwaite P, *Neuropsychologia*, 2002.
- ^{15b} Wanted : Fully operational definitions of dissociations in single-case studies, Crawford J., Garthwaite P. & Gray C., *Cortex*, 2003.
- ^{15c} Comparing an individual's test score against norms derived from small samples, Crawford J. & Garthwaite P, *The Clinical Neuropsychologist*, 1998.
- ^{15d} Payne and Jones revisited: Estimating the abnormality of test score differences using a modified paired samples t-test. *Journal of Clinical and Experimental*, Crawford J. & Garthwaite P, *Neuropsychology*, 1998.
- ¹⁶ Efficacité et transfert d'une rééducation cognitive de la mise à jour en mémoire de travail verbale sur les traitements langagiers et numériques, Laurence Lanier, 2018
- ¹⁷ Neural correlates of plasticity induced by an intensive therapeutic intervention to restore working memory functions : an fMRI study, Romain Bovey, 2018