

APPROCHE PHARMACOLOGIQUE
DE LA MEMOIRE IMPLICITE
[PHARMACOLOGY OF IMPLICIT MEMORY]

Jean-Marie DANION, Charles-Siegfried PERETTI, Miloslav BILIK
*Département de Psychiatrie d'Adultes
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg¹*

Belonging to both neurosciences and cognitive sciences, the pharmacology of implicit memory is new. Likewise neurological and psychiatric conditions, drugs can specifically impair some forms of explicit and/or implicit memory, and spare others. For instance, diazepam, a benzodiazepine, and alcohol impair explicit memory, but not repetition priming, therefore inducing a pharmacological dissociation between the two forms of memory. In contrast lorazepam, another benzodiazepine, impairs both explicit memory and repetition priming; this probably holds true for scopolamine, an anticholinergic agent. This indicates that benzodiazepines have differential amnesic effects. Chlorpromazine, a neuroleptic, disturbs some forms of procedural memory, but leaves intact explicit memory and repetition priming. Lorazepam induces an opposite profile of memory dysfunction. Therefore, chlorpromazine and lorazepam provoke a double dissociation between repetition priming and procedural memory. Taken together, these findings suggest that explicit memory and the various forms of implicit memory rely upon memory systems which are psychobiologically distinct. They indicate that pharmacological approaches, using drugs as tools for investigating cognition, should not only be based on the search for dissociations, but could be developed according to new kinds of logic, such as that aimed at determining the psychobiological and cognitive processes which are specifically impaired by drugs.

L'essor actuel de la pharmacologie de la mémoire traduit la volonté d'une part de disposer de médicaments promnésiants susceptibles d'avoir un effet bénéfique dans la maladie d'Alzheimer, et d'autre part de mieux comprendre les effets amnésiants de médicaments largement prescrits comme les benzodiazépines; une revue récente (Curran, 1991) recensait ainsi plus de cent publications évaluant l'effet des benzodiazépines sur la mémoire. Parallèlement, le nombre de travaux de neuropsychologie et de psychologie expérimentale et cognitive consacrés à la mémoire implicite croît extrêmement rapidement. Face à ce double mouvement, il est curieux de constater que l'approche pharmacologique spécifiquement consacrée à la mémoire implicite reste peu développée. Pourtant, à bien des égards, la logique de cette approche rejoint celle de la neuropsychologie, qui montre brillamment comment l'étude des

¹ Ce travail a bénéficié d'une aide du CNRS dans le cadre du Réseau Cognosciences-Est.

fonctions cognitives de patients porteurs de lésions cérébrales permet de mieux connaître non seulement la pathologie mais également le fonctionnement cognitif normal; la mise en évidence à la fin des années soixante de l'intégrité de certaines fonctions mnésiques chez des patients ayant une amnésie organique (Corkin, 1968; Milner et al., 1968; Warrington & Weiskrantz, 1970) est à l'origine du succès considérable que connaît de nos jours la distinction entre mémoires explicite et implicite. L'approche pharmacologique de la mémoire tire sa légitimité du constat selon lequel les médicaments peuvent, comme les pathologies cérébrales, altérer certaines formes de mémoire et en préserver d'autres (Weingartner, 1985). A la condition bien sûr d'être menée selon sa méthodologie propre, elle peut revendiquer certains atouts spécifiques. La neuropsychologie est limitée par le faible nombre de patients susceptibles de participer à des recherches, par leur hétérogénéité quant à l'étendue et l'étiologie des lésions, et par la difficulté à évaluer de manière rétrospective les performances cognitives antérieures à la survenue de la pathologie. Les études pharmacologiques ne souffrent pas de ces limitations puisque l'amnésie est ici expérimentale et réversible. Ceci permet la constitution de groupes de sujets comparables, et leur évaluation aux diverses étapes de l'acquisition, de la rétention et du recouvrement de l'information, en présence ou en l'absence du médicament. Dès lors, il devient par exemple possible, en comparant les performances mnésiques selon que le médicament est administré avant ou après l'acquisition de l'information, de déterminer si l'effet délétère de la substance est liée à une altération de cette étape (Ghoneim et al., 1984). L'évaluation des effets de plusieurs doses d'un même médicament conduit à l'établissement de courbes dose-effet, indispensables pour affirmer l'existence d'une activité pharmacologique de la substance testée. Mais ceci permet également d'évaluer certaines performances mnésiques (par exemple implicites) en fonction de la profondeur de l'altération d'autres performances (par exemple explicites). L'approche pharmacologique peut être utilisée pour modéliser les troubles induits par des pathologies comme l'amnésie organique, la maladie d'Alzheimer (Weingartner, 1985) ou la maladie de Parkinson (Danion et al., 1992).

Les études pharmacologiques ont bien sûr leurs propres limites. La principale tient au fait que, s'il est possible de sélectionner un médicament pour sa spécificité d'action neurochimique, il est habituellement impossible de localiser son impact neuroanatomique, en raison de la

distribution le plus souvent ubiquitaire des récepteurs sur lesquels agit le médicament. A elle seule, l'approche pharmacologique ne permet donc pas d'établir des corrélations anatomo-fonctionnelles, d'autant que le médicament provoque habituellement des modifications comportementales (ralentissement psychomoteur) et cognitives (troubles de l'attention, baisse de la vigilance) non spécifiques. Le choix et l'interprétation des tests doivent donc tenir compte de ces effets médicamenteux latéraux. En définitive, l'approche pharmacologique ne prend tout son intérêt que dans une interaction réciproque avec la neuropsychologie et la psychologie cognitive. De plus, de la même façon que la neuropsychologie est relayée par l'étude des effets de lésions expérimentales chez l'animal, les études pharmacologiques chez l'homme peuvent être confrontées avec profit aux mêmes études chez l'animal. Malheureusement, la confrontation est difficile dans le domaine de la mémoire implicite, faute de disposer des concepts et des méthodes adéquates pour explorer cette mémoire chez l'animal.

Cette revue de la littérature consacrée à l'approche pharmacologique de la mémoire implicite cherchera à préciser chaque fois que possible en quoi cette approche améliore notre connaissance du médicament d'une part, du fonctionnement mnésique d'autre part, et en quoi elle impose des contraintes aux théories qui cherchent à rendre compte des dissociations entre mémoires explicite et implicite. Mais un constat s'impose d'emblée. La démarche pharmacologique, de même d'ailleurs que la démarche psychiatrique (Danion et al., 1991), ont jusqu'à présent été guidées principalement par la recherche de dissociations entre les deux mémoires. Ceci a conduit à évaluer les médicaments dont l'effet délétère sur la mémoire explicite est établi, essentiellement les benzodiazépines et la scopolamine. De ce fait, et à l'exception des neuroleptiques, rien n'est connu des effets de médicaments appartenant à d'autres classes pharmacologiques. La revue débutera par un rappel des effets des benzodiazépines et des anticholinergiques sur la mémoire explicite: les déterminants de ces effets doivent être bien présents à l'esprit car ils conditionnent la mise en évidence de dissociation entre mémoires explicite et implicite. La pharmacologie de l'amorçage de répétition et celle de l'acquisition d'habiletés seront ensuite abordées séparément. Ces deux formes de mémoire implicite mettent en effet en jeu des processus cognitifs et neurobiologiques distincts (Tulving & Schacter, 1990). La revue ne prétend pas être exhaustive. Il est vraisemblable que n'ont pas été recensées certaines études qui, notamment pour des raisons historiques, ont utilisé hors de toute référence à la distinction explicite-impli-

cite des tests qui sont considérés aujourd'hui comme implicites. Toutefois, même si de telles études peuvent apporter des informations utiles, leur portée est limitée par l'absence de référence directe au cadre théorique de la mémoire implicite.

EFFETS DES BENZODIAZÉPINES ET DES ANTICHOLINERGIQUES SUR LA MÉMOIRE EXPLICITE

Les benzodiazépines sont les médicaments dont l'effet sur la mémoire explicite a été le plus étudié (revues in Curran, 1991; Danion et al., 1989; Ghoneim, 1990; Lister, 1985). L'amnésie survient surtout lors d'une première prise, une tolérance partielle se développant lors de l'administration répétée. Elle est exclusivement antérograde, le souvenir de l'information acquise avant la prise médicamenteuse n'étant pas perturbé. Elle est objectivée par un déficit dans les tests de rappel, et, à un moindre degré, dans les tests de reconnaissance. Par contre, la mémoire sémantique, telle que l'explorent les tests de fluence verbale, n'est pas perturbée, de même que la mémoire à court-terme. L'altération ne touche donc pas l'ensemble des fonctions mnésiques. A cet égard, il a été très longtemps admis que les benzodiazépines ont des effets amnésiants qualitativement identiques, la mémoire explicite étant touchée, et les autres mémoires épargnées. La sévérité de l'amnésie dépend avant tout de la dose administrée — l'effet amnésiant est d'autant plus marqué que la dose est élevée — et de la sensibilité individuelle — les sujets âgés sont les plus vulnérables —. Ces différences de sensibilité sont également retrouvées, de manière totalement imprévisible, au sein d'une population de même âge.

Toutes les benzodiazépines peuvent perturber la mémoire explicite. Il existe toutefois des différences quantitatives d'une benzodiazépine à l'autre. Elles portent sur le délai de survenue et sur la durée de l'effet amnésiant, deux paramètres conditionnés par les caractéristiques physicochimiques de la benzodiazépine (Danion et al., 1989). La question de savoir si certaines benzodiazépines ont, à activité thérapeutique équivalente, des propriétés délétères sur la mémoire explicite plus marquées que celles d'autres benzodiazépines, n'a pas encore reçu de réponse satisfaisante. De telles différences sont très difficiles à objectiver car, si elles existent, elles sont vraisemblablement minimales en regard de la variabilité liée à la dose utilisée et à la sensibilité individuelle. De plus, peu d'études ont directement comparé plusieurs benzodiazépines. Enfin,

il est risqué de comparer les études entre elles, car leurs résultats dépendent non seulement de la benzodiazépine testée, mais aussi de sa dose et de sa voie d'administration, de la population étudiée, de la sensibilité des épreuves mnésiques et du délai séparant la prise de la benzodiazépine et la passation des épreuves.

La comparaison des effets des benzodiazépines selon qu'elles sont administrées avant ou après l'acquisition de l'information a permis d'établir que seule l'acquisition est perturbée, la rétention et le recouvrement n'étant pas touchés. Le mécanisme de cette perturbation est inconnu. L'hypothèse selon laquelle les benzodiazépines altèrent les stratégies d'élaboration de l'information n'a pu jusqu'à présent être confirmée (Curran et al., 1987). Les benzodiazépines ont des effets sédatifs et des effets délétères sur la vigilance et l'attention qui peuvent, pour une part au moins, expliquer le déficit mnésique. Mais il reste aujourd'hui impossible de déterminer si la sédation rend compte en partie ou en totalité de l'effet des benzodiazépines sur la mémoire explicite.

L'effet des benzodiazépines sur la mémoire explicite est vraisemblablement lié à la facilitation de la transmission GABAergique que ces médicaments exercent en agissant sur les récepteurs spécifiques des benzodiazépines. En témoigne l'atténuation ou la suppression de l'effet amnésiant de ces médicaments par l'administration concomitante de flumazénil, un antagoniste des récepteurs des benzodiazépines. Il est justifié de rapprocher de l'amnésie induite par les benzodiazépines celle induite par l'alcool, qui facilite également la transmission GABAergique. Les effets de l'alcool et des benzodiazépines sur la mémoire explicite sont très semblables.

L'effet amnésiant des anticholinergiques, dont le chef de file est la scopolamine, a fait l'objet d'un nombre plus restreint de travaux. Comme celui des benzodiazépines, l'effet amnésiant de la scopolamine est antérograde, porte principalement sur la mémoire explicite (Caine et al., 1981; Safer & Allen, 1971), et est dose-dépendant. Il pourrait toutefois s'en différencier dans la mesure où, à forte dose, la scopolamine semble également perturber l'accès à la mémoire sémantique (Caine et al., 1981). L'effet amnésiant de la scopolamine dépend de la mise en jeu des récepteurs à l'acétylcholine, ainsi qu'en témoigne la suppression de cet effet par l'administration de physostigmine, une substance cholinomimétique (Ghoneim & Mewald, 1977). De nombreuses inconnues persistent, notamment quant à l'existence d'un effet amnésiant rétrograde de la scopolamine. Cet effet, qui n'a jusqu'à

présent pas été recherché chez l'homme, peut être postulé sur la base d'études chez l'animal suggérant l'intervention des systèmes cholinergiques dans les processus de rétention (McGaugh, 1989).

APPROCHE PHARMACOLOGIQUE DE L'AMORÇAGE DE RÉPÉTITION

Benzodiazépines et alcool

Les premières études de l'effet des benzodiazépines sur le phénomène d'amorçage (Danion et al., 1989, 1990; Fang et al., 1987) ont utilisé le diazépam, chef de file de cette classe pharmacologique, pour dissocier pharmacologiquement les mémoires explicite et implicite. De fait, le diazépam, à la dose de 0,2 mg/kg p.o. (Danion et al., 1989), ou de 0,3 mg/kg p.o. (Danion et al., 1990; Fang et al., 1987) perturbe la mémoire explicite, évaluée par un test de rappel libre, mais laisse intact le phénomène d'amorçage de répétition évalué par un test de complètement de début de mots. Par contre, le diazépam perturbe l'amorçage conceptuel, évalué par une tâche de génération catégorielle (Fang et al., 1987). La dissociation entre une tâche de rappel et une tâche de complètement de début de mots a été retrouvée depuis lors sous l'influence d'autres benzodiazépines comme l'oxazépam à la dose de 30 mg p.o. (Curran & Gorenstein, cité par Curran, 1991) et le triazolam à la dose de 0,50 mg p.o. (Weingartner et al., 1991) et sous l'influence de l'alcool (Lister et al., 1991). Une dissociation entre mémoire explicite et amorçage a été également décrite sous l'effet de l'alcool pour une tâche d'identification de mots dégradés (Hastroudi et al., 1985) et de décision lexicale (Nilsson et al., 1989). Ces données, obtenues pour les doses maximales utilisables chez des volontaires, doses qui perturbent clairement la mémoire explicite, auraient pu laisser conclure que toutes les benzodiazépines, dans la mesure où elles se ressemblent qualitativement, et l'alcool, n'ont pas d'effet significatif sur l'amorçage de répétition. Mais en 1989, une première étude est venue contredire cette conclusion en montrant qu'une autre benzodiazépine, le lorazépam, à la dose de 3 mg p.o., perturbe non seulement l'amorçage conceptuel, évalué par une tâche de génération catégorielle, mais également l'amorçage de répétition évalué par une tâche de complètement de début de mots (Brown et al., 1989). Depuis lors, l'effet délétère du lorazépam dans une tâche de complètement de début de mots a été régulièrement retrouvé aux doses de 2 mg (Schifano & Curran et Curran & Goren-

stein, cités par Curran, 1991) et 2,5 mg p.o. (Danion et al., 1992), la dose de 1,5 mg p.o. étant insuffisante pour provoquer une perturbation significative (Knopman, 1991). Une diminution des performances dans une tâche de complètement de mots a été également décrite sous l'effet d'une autre benzodiazépine, le midazolam (Curran & Birch, 1991) mais, pour des raisons méthodologiques, il est impossible de déterminer si cette diminution est consécutive ou non à l'action du médicament.

Dans leur ensemble, ces travaux suggèrent l'existence de différences qualitatives dans l'effet amnésiant des benzodiazépines (Curran, 1991; Lister, 1991). Mais en l'absence d'une comparaison directe de ces médicaments, administrés à plusieurs doses, une telle affirmation est risquée, les différences observées pouvant être liées aux populations, aux tests ou aux protocoles utilisés. De plus, l'effet des benzodiazépines sur d'autres tâches d'amorçage n'ayant pas été évalué, à l'exception d'une étude (Knopman, 1991) n'objectivant pas d'effet d'une dose de 1,5 mg p.o. de lorazépam dans une tâche d'identification perceptive, il ne peut être exclu que les perturbations induites par le lorazépam dépendent de la tâche utilisée.

Une très récente étude, comparant directement deux doses de diazépam (15 et 20 mg p.o.) et de lorazépam (1,75 mg et 2,5 mg p.o.), a permis de lever en partie ces incertitudes (Sellal et al., 1992). La mémoire explicite était évaluée par une tâche de rappel libre, et la mémoire implicite par une tâche de complètement de début de mots et par une tâche d'identification d'images fragmentées. Ces tests implicites, qui selon Tulving et Schacter (1990) évaluent un même système représentationnel perceptif, mettent en jeu, au moins pour une part, des processus cognitifs différents, ainsi qu'en témoigne la dissociation de ces tests dans la maladie d'Alzheimer (Keane et al., 1991). La tâche d'identification d'images fragmentées consistait, après une présentation d'images (issues de Snodgrass et al., 1987) à identifier ces mêmes images présentées fragmentées. La présentation préalable se faisait selon deux conditions, l'une dans laquelle les images étaient présentées complètes (condition complète), et l'autre dans laquelle les images étaient présentées fragmentées (condition fragmentée); cette dernière est connue pour majorer le phénomène d'amorçage observé dans la condition complète (Snodgrass & Feenan, 1990). Les deux médicaments perturbaient le rappel libre. Ni la tâche de complètement de début de mots ni celle d'identification d'images en condition complète n'étaient perturbées par le diazépam, alors qu'un déficit dose-dépendant était observé sous lorazépam. Ainsi les deux benzodiazépines, administrées à des doses

provoquant une même perturbation explicite, ont bien des effets différents sur l'amorçage. Toutefois, l'interprétation des résultats est compliquée par le fait que, dans la condition fragmentée, la tâche d'identification d'images était perturbée par le lorazépam mais également par le diazépam. Ceci pose la question de savoir si l'effet délétère du diazépam est spécifique de l'amorçage de répétition, cette interprétation supposant que la condition fragmentée est plus sensible que la condition complète pour objectiver une perturbation de l'amorçage de répétition, ou si l'effet du diazépam est le reflet d'une action non spécifique sur d'autres processus. La mise en évidence d'une corrélation significative entre la sédation et les performances dans cette condition plaide en faveur de la seconde interprétation. Il se peut d'ailleurs que la condition fragmentée mobilise des processus d'amorçage conceptuel, l'effet du diazépam reflétant alors son action délétère sur ces processus. Une telle suggestion est toutefois spéculative, en l'absence d'étude déterminant quels sont les processus mis en jeu par la condition fragmentée, et nécessiterait une vérification directe. L'étude ne permet donc pas de préciser si les différences d'effets des deux benzodiazépines sont qualitatives, ou seulement quantitatives, d'autant que l'on ne peut formellement exclure qu'une dose de diazépam encore plus élevée que celle utilisée ait un effet sur l'amorçage de répétition exploré en condition complète. Trois autres questions essentielles restent également sans réponse et devront faire l'objet d'études complémentaires. Premièrement, sur le plan pharmacologique, comment expliquer que le diazépam et le lorazépam, deux agonistes complets des récepteurs des benzodiazépines, induisent des effets mnésiques différents? Deux hypothèses peuvent être avancées. Ces médicaments pourraient se distribuer différemment dans les régions corticales, le lorazépam se fixant davantage que le diazépam sur les récepteurs localisés dans les régions corticales supposées jouer un rôle dans le phénomène d'amorçage, les régions occipitales et temporo-pariétales (Keane et al., 1991; Tulving & Schacter, 1990); selon cette hypothèse, les processus GABAergiques seraient impliqués dans le phénomène d'amorçage. Les deux benzodiazépines pourraient également interagir différemment avec d'autres récepteurs que ceux des benzodiazépines. L'administration concomitante de flumazénil, un antagoniste des récepteurs des benzodiazépines, à la recherche d'une suppression de l'effet délétère du lorazépam, devrait permettre de trancher entre ces deux hypothèses. Deuxièmement, l'effet délétère du lorazépam sur l'amorçage, observé lors d'une administration aiguë, s'atténue-t-il lors de prises répétées? En d'autres

termes, une tolérance se développe-t-elle, comme elle se développe pour l'effet sur la mémoire explicite? Troisièmement, l'effet délétère du lorazépam sur l'amorçage est-il consécutif à une perturbation de l'acquisition, de la rétention ou du recouvrement de l'information? Une étude comparant les effets de la benzodiazépine sur l'amorçage, selon que la prise médicamenteuse a lieu avant ou après la présentation de l'information, devrait permettre de répondre à cette question.

Les anticholinergiques

Les études des effets de la scopolamine sur l'amorçage de répétition sont contradictoires. La première à avoir été réalisée a testé les effets de 0,43 mg s.c. de scopolamine sur une tâche de complètement de fragment de mots (Nissen et al., 1987). La phase de test avait lieu immédiatement, puis une heure après la présentation des mots. Aucune perturbation n'était observée lors du test immédiat; par contre un déficit apparaissait lors du test différé. Les auteurs ont interprété ce déficit comme l'expression d'une contamination du test implicite par la mémoire explicite, et ont conclu à l'absence d'effet spécifique du médicament sur l'amorçage. Toutefois l'étude ne peut rejeter l'hypothèse d'un effet délétère vrai car elle n'évaluait pas directement la contamination. La même critique peut être faite à Kopelman et Corn (1988), qui ont également conclu à l'absence d'effet du médicament. La question de la contamination d'un test implicite par la mémoire explicite se pose en fait chaque fois qu'une situation pathologique ou expérimentale induit une diminution parallèle des performances explicites et implicites. Tel est par exemple le cas des patients atteints de la maladie d'Alzheimer: il est aujourd'hui établi que la démonstration d'une perturbation implicite requiert deux groupes contrôles, l'un de sujets normaux, l'autre de patients atteints d'une amnésie organique; la mise en évidence dans ce dernier groupe de performances implicites normales, malgré un déficit explicite, permet d'éliminer l'existence d'une contamination (Richardson-Klavehn & Bjork, 1988; Shimamura et al., 1987). Une logique similaire a été utilisée dans une étude ultérieure de la scopolamine à la dose de 6 µg/kg i.m. (Danion et al., 1990) dont les effets sur un test de rappel libre et sur un test de complètement de début de mots ont été comparés à ceux d'un placebo et du diazépam à la dose de 0,3 mg/kg p.o.: la benzodiazépine, dans la mesure où elle ne perturbe que les performances explicites, permet de rejeter la contamination comme explication de l'éventuel déficit implicite induit par la

scopolamine. Ainsi a pu être objectivée une corrélation directe et significative entre les performances explicites et implicites dans le groupe scopolamine. Observée dans ce seul groupe, et dans une situation expérimentale permettant d'affirmer l'absence de contamination explicite, cette corrélation constitue un argument en faveur de l'effet délétère du médicament sur l'amorçage. Toutefois, il n'est pas possible de conclure formellement dans la mesure où les performances explicites et implicites du groupe scopolamine ne diffèrent pas significativement de celles du groupe placebo. L'absence d'effet explicite significatif était vraisemblablement lié à la faible dose utilisée. Il pourrait en être de même de l'étude de Knopman (1991), qui ne met pas en évidence d'effet de la scopolamine (0,43 mg) dans une tâche de complètement de début de mots et dans une tâche d'identification perceptive. L'interprétation en termes d'insuffisance de dose vient de se trouver récemment confortée par une étude rapportant dans une tâche d'identification d'images un effet délétère de 0,50 mg de scopolamine, administrée cette fois par voie intraveineuse (Vitiello et al., 1991). Mais au delà des différences de doses, les études diffèrent sur un autre aspect essentiel, susceptible également d'expliquer les résultats contradictoires: celles qui sont négatives testaient les sujets immédiatement après la phase de présentation de l'information, alors que celles qui supportent l'existence d'un déficit testaient les sujets après un délai allant de 20 minutes (Danion et al., 1990) à une heure (Nissen et al., 1987). Qu'un délai entre les phases de présentation et de test soit nécessaire pour faire apparaître un effet délétère pourrait signifier que la scopolamine perturbe la rétention de l'information, ainsi que des études chez l'animal l'ont suggéré (McGaugh, 1989). Des travaux complémentaires sont bien sûr nécessaires pour vérifier cette hypothèse.

La question du rôle des systèmes cholinergiques dans le phénomène d'amorçage est susceptible d'avoir des implications physiopathologiques, puisqu'une altération de l'amorçage a été décrite chez certains patients atteints de la maladie d'Alzheimer (revue in Deweer, ce même numéro). Or cette maladie s'accompagne d'une destruction des systèmes cholinergiques (Whitehouse et al., 1982). S'il existe un lien entre l'altération implicite et la destruction cholinergique, la physostigmine, une substance cholinomimétique, pourrait avoir chez ces patients un effet bénéfique sur l'amorçage (Zimmermann et al., 1991).

Implications dans le domaine des théories de la mémoire

L'approche pharmacologique génère des données expérimentales qui sont susceptibles d'améliorer notre connaissance des processus psychobiologiques et cognitifs intervenant dans le phénomène d'amorçage, et d'avoir des implications dans le domaine des théories avancées pour rendre compte des dissociations entre mémoires explicite et implicite. Schématiquement, les théories peuvent être regroupées en deux grandes familles. Les théories dites fonctionnelles, formulées principalement par les psychologues cognitivistes évaluant des sujets normaux, postulent l'existence d'un système unique de mémoire, et cherchent à comprendre les dissociations par la nature des processus mobilisés lors de l'encodage et du recouvrement, et par les relations qui unissent ces processus. Appliquant le principe de la concordance des traitements, ces théories font l'hypothèse selon laquelle le succès dans une épreuve donnée dépend de l'adéquation entre les opérations à l'œuvre à la phase d'apprentissage et à la phase de test. Les théories dites structurales, développées essentiellement dans la tradition neuropsychologique, mettent plus l'accent sur les structures que sur les processus mis en jeu lors des épreuves. Elles rendent compte des dissociations par l'existence de plusieurs systèmes mnésiques. De même que les données neuropsychologiques, les données pharmacologiques sont davantage compatibles avec les théories structurales qu'avec les théories fonctionnelles, et apportent des arguments spécifiques en faveur de l'existence de plusieurs systèmes distincts sur le plan psychobiologique. Il en est ainsi des dissociations induites par certaines benzodiazépines et par l'alcool. Le fait que la charge affective des mots à apprendre interagisse, sous diazépam comme sous placebo, avec les performances de rappel, mais soit sans effet sur les performances en complètement de mots va dans le même sens (Danion et al., 1989). Par contre, la mise en évidence d'un effet délétère du lorazépam et de la scopolamine à la fois sur la mémoire explicite et sur l'amorçage est, au moins en première analyse, plus difficile à expliquer par les théories structurales. Le problème doit en fait être posé dans toute sa complexité. Lorsqu'une variable expérimentale produit des effets parallèles sur des tests explicite et implicite, des analyses stochastiques ont été préconisées pour déterminer si la similitude d'effet est l'expression de ce que la variable affecte une seule et même forme de mémoire qui contribue aux performances explicite et implicite, ou si la variable a des effets délétères identiques sur deux formes distinctes de mémoire (Richardson-Klavehn & Bjork, 1988). La

mise en évidence d'une indépendance stochastique serait en faveur de l'existence de deux formes distinctes de mémoire. Sella et al (1992) et Danion, Zimmermann et collaborateurs (données non publiées) ont tenté d'appliquer ce type d'analyse statistique à l'étude des effets du lorazépam et à celle des effets de la scopolamine sur la mémoire explicite et l'amorçage. Une dépendance stochastique a été observée entre performances explicite et implicite dans les groupes lorazépam et scopolamine; elle pourrait être interprétée, selon la logique de la démarche, comme l'expression d'une action pharmacologique sur un seul système mnésique. Cependant, cette dépendance était observée également dans les groupes contrôles, ce qui témoigne vraisemblablement d'une interaction entre les tests explicite et implicite, interaction qui est susceptible de masquer une indépendance vraie (Shimamura, 1985). Dans ce type de situation, les analyses stochastiques s'avèrent donc décevantes, car elles ne permettent pas de trancher en faveur des théories structurales ou fonctionnelles. En fait, l'argument le plus solide qu'apporte actuellement la pharmacologie en faveur de l'existence de systèmes mnésiques multiples est représenté par les effets différentiels du diazépam et du lorazépam. Pour rendre compte de ce que les deux benzodiazépines perturbent la mémoire explicite, alors qu'une seule altère l'amorçage, il semble indispensable de postuler l'existence de deux systèmes mnésiques ayant une localisation neuro-anatomique et/ou des déterminants neurochimiques distincts.

La théorie structurale la plus récemment formulée est celle de Tulving et Schacter (1990) qui postulent l'existence d'un système mnésique ayant un rôle spécifique dans l'amorçage de répétition: le système représentationnel perceptif, permettant notamment d'identifier les mots et les images, et distinct des systèmes impliqués dans la mémoire explicite, l'amorçage conceptuel et l'acquisition d'habiletés. Les données pharmacologiques s'accordent avec une telle formulation. Ainsi, le fait que le lorazépam perturbe à la fois une tâche de complètement de mots et d'identification d'images laisse penser qu'un même système est impliqué dans l'amorçage de ces objets perceptifs différents. La dissociation induite par les benzodiazépines entre amorçage de répétition et amorçage conceptuel est également compatible avec l'hypothèse selon laquelle les deux types d'amorçage sont distincts. Toutefois, et alors même que la formulation de Tulving et Schacter tente également de prendre en compte le principe de concordance des traitements, force est de constater que la principale limite de cette théorie réside dans la très faible spécification des modalités de fonctionnement du système repré-

sentationnel perceptif. Son intérêt pour les approches pharmacologiques reste donc à préciser.

L'approche pharmacologique de l'amorçage a des implications quant à la façon de concevoir la relation entre tests implicites et remémoration consciente. La neuropsychologie de l'amnésie organique a largement montré que le succès dans une tâche implicite ne requiert pas nécessairement une remémoration consciente de l'apprentissage antérieur. Mais un glissement s'est fait progressivement, tendant à considérer que les tests sont préservés dans l'amnésie dès lors qu'ils ne nécessitent pas de remémoration consciente. Les études des benzodiazépines et de la scopolamine montrent que les tests d'amorçage de répétition et d'amorçage conceptuel peuvent être perturbés dans l'amnésie d'origine médicalemente, et donc que les dichotomies explicite-implicite et perturbé-présumé ne se superposent pas exactement (Knopman, 1991).

Enfin l'approche pharmacologique de l'amorçage ouvre des perspectives nouvelles quant au rôle de l'amorçage dans la vie quotidienne. La disparition quasi totale de l'amorçage lors d'une prise de lorazépam à des doses prescrites en pratique médicale courante pose la question du rôle de ce phénomène dans les actes de la vie normale, et des conséquences de sa suppression sur le fonctionnement cognitif et le comportement des sujets traités. Des études écologiques sont indispensables pour répondre à cette question fondamentale.

APPROCHE PHARMACOLOGIQUE DE L'ACQUISITION DES HABILETÉS

Contrairement aux études neuropsychologiques, les études pharmacologiques de l'acquisition des habiletés (encore appelée mémoire procédurale) sont peu nombreuses. Là également, les données disponibles concernent principalement les benzodiazépines et la scopolamine. Quelques études se sont intéressées aux neuroleptiques.

Benzodiazépines

En dehors d'un ralentissement et d'une sédation globale non spécifiques, les benzodiazépines n'ont que peu ou pas d'effet délétère spécifique sur la mémoire procédurale. Ainsi, l'apprentissage d'une habileté motrice, évaluée par une tâche de poursuite circulaire, n'est pas modifié par le lorazépam, à la dose de 2 mg p.o. (Curran et al., 1991), le chlórdiazépoxide, à la dose de 30 mg p.o. (Wittenborn, 1976), et, chez

le sujet âgé par le triazolam à la dose de 0,25 mg p.o. (Fish et al., 1990). De même, le lorazépam, à la dose de 2,5 mg p.o., ne perturbe pas l'apprentissage perceptivo-moteur évalué par une tâche de lecture de mots à l'envers (Lister & File, 1984) ou par la version motrice d'une tâche d'apprentissage sériel (Knopman, 1991). Il faut toutefois noter que la version verbale de cette tâche est altérée par le lorazépam à la dose de 2,5 mg, (mais non à la dose de 1,5 mg, Knopman, 1991), sans que l'on puisse toutefois préciser si cette atteinte est spécifique. Enfin, le même médicament, à la dose de 2,5 mg, ne perturbe pas l'acquisition d'une habileté cognitive (Danion et al., 1991) évaluée par la résolution répétée d'une variante à 4 disques de la Tour de Hanoï, la Tour de Toronto, dont le code repose non sur la taille des disques, mais sur leur couleur (Saint-Cyr et al., 1988). La résolution répétée de la Tour comporte deux phases successives. Dans une première phase, les sujets apprennent à résoudre la Tour en un minimum de mouvements. Puis dans une deuxième phase, correspondant à une phase de surentraînement, les sujets acquièrent une routine cognitive: ils sont alors capables de résoudre la Tour de manière automatisée. Le lorazépam ne modifie ni la capacité des sujets à apprendre à résoudre la Tour, ni leur capacité à établir une routine cognitive. L'apprentissage survient malgré une importante altération de la mémoire explicite et de l'amorçage de répétition; ces mémoires ne jouent donc pas de rôle déterminant dans l'acquisition de l'habileté.

L'ensemble de ces données s'accorde pleinement avec les données neuropsychologiques objectivant dans l'amnésie organique l'habituelle préservation de l'acquisition d'habiletés motrices et perceptives (Brooks & Baddeley, 1976; Cohen & Squire, 1980; Corkin, 1968; Milner et al., 1968) et cognitives (Cohen et al., 1985; Saint-Cyr et al., 1988).

Anticholinergiques

La scopolamine, à la dose de 0,43 mg s.c., ne perturbe pas la version motrice d'une tâche d'apprentissage sériel (Knopman, 1991; Nissen et al., 1987;). Par contre, comme le lorazépam, elle perturbe la version verbale de cette tâche (Knopman, 1991).

Neuroleptiques

Les neuroleptiques sont des médicaments bloqueurs des systèmes dopaminergiques centraux, et sont utilisés dans le traitement des psychoses aiguës et chroniques. Ils inhibent principalement les fonctions

psychomotrices sous-corticales et n'agissent que peu ou pas sur les fonctions intellectuelles supérieures (King, 1990). Ainsi, les neuroleptiques ne perturbent-ils pas la mémoire explicite, sauf aux doses élevées (100 à 200 mg de chlorpromazine) qui ont un effet incapacitant non spécifique.

L'action sous-corticale prédominante des neuroleptiques et leurs propriétés dopaminolytiques suggèrent que ces médicaments pourraient perturber l'acquisition d'habiletés, en l'absence même de toute atteinte de la mémoire explicite. En effet, d'une part, l'acquisition d'habiletés dépend de l'intégrité des régions sous-corticales, notamment du striatum, et des connections cortico-striatales. En témoignent l'altération de l'acquisition d'habiletés motrices (Heindel et al., 1988), perceptivo-motrices (Martone et al., 1984; Knopman et Nissen, 1991) et cognitives (Saint-Cyr et al., 1988) dans la maladie de Huntington, dont l'atteinte neuropathologique est localisée au striatum. L'altération de l'apprentissage moteur chez le singe porteur de lésions striatales va dans le même sens (Mishkin et al., 1984). D'autre part, les systèmes dopaminergiques pourraient jouer un rôle dans l'acquisition d'habiletés, ainsi que le suggère la perturbation de l'acquisition d'une routine cognitive chez des patients ayant une maladie de Parkinson (Saint-Cyr et al., 1988), qui se caractérise par une destruction de la substance noire et par un déficit dopaminergique. De fait, trois études confirment l'effet délétère des neuroleptiques sur la mémoire procédurale. Ainsi la chlorpromazine perturbe-t-elle l'apprentissage d'une tâche de poursuite circulaire (Kornetsky & Humphries, 1957; Kornetsky et al., 1959). Le même neuroleptique, aux faibles doses de 12,5 mg et 25 mg p.o., perturbe également l'acquisition d'une routine cognitive, évaluée par la résolution répétée de la Tour de Toronto, tout en préservant la mémoire explicite et l'amorçage de répétition; ce profil de perturbation reproduit celui observé dans la maladie de Parkinson (Saint-Cyr et al., 1988). Ceci contraste avec le lorazépam qui, dans la même étude, induit un profil inverse de dysfonctionnement mnésique (Danion et al., 1992). Le neuroleptique et la benzodiazépine provoquent donc une double dissociation entre l'amorçage et l'acquisition d'une routine cognitive, deux formes de mémoire implicite. Ces résultats préliminaires doivent être répliqués avec d'autres neuroleptiques et d'autres tâches cognitives, afin de vérifier que la perturbation observée sous chlorpromazine ne dépend pas du neuroleptique administré, -la chlorpromazine ayant des propriétés pharmacologiques autres que dopaminolytiques- et/ou de la tâche utilisée. Il est intéressant de constater qu'une altération de l'acquisition

d'une routine de résolution de la Tour de Hanoï a été également décrite chez des schizophrènes recevant des neuroleptiques au long cours (Goldberg et al., 1990). Faire la part du rôle joué par les neuroleptiques et par la pathologie est cependant impossible. Enfin, la chlorpromazine, à la dose de 25 mg p.o., est dénuée d'effet dans la version motrice de la tâche d'apprentissage sériel telle que Nissen et collaborateurs l'ont développée (1987) pour explorer l'acquisition d'une habileté perceptivo-motrice (Bilik, Peretti & Danion, Figure 1).

Implications dans le domaine des théories de la mémoire

Les résultats doivent être interprétés avec prudence, car ils sont en nombre restreint et certains sont préliminaires. Mais pris dans leur ensemble, ils forment un tout cohérent qui apporte des arguments supplémentaires en faveur de l'existence de systèmes mnésiques multiples. Les profils opposés de dysfonctionnement mnésique induits par les benzodiazépines et les neuroleptiques suggèrent que non seulement la mémoire explicite et la mémoire implicite, mais également l'amorçage de répétition et la mémoire procédurale, mettent en jeu des systèmes mnésiques distincts. La double dissociation qu'induisent la chlorpromazine et le lorazépam entre les deux formes de mémoire implicite est à cet égard particulièrement suggestive. Elle rappelle celle décrite chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et chez des patients atteints de la maladie de Huntington (Heindel et al., 1988; 1989). Ces doubles dissociations indiquent que des régions anatomiques et des systèmes neurochimiques distincts sont impliqués dans la mémoire implicite, les systèmes dopaminergiques étant impliqués dans l'acquisition d'une routine cognitive mais n'intervenant pas dans l'amorçage. Le rôle exact de ces systèmes demande toutefois à être précisé. Ils n'interviennent vraisemblablement pas dans tous les aspects de la mémoire procédurale. Ainsi la chlorpromazine n'altère pas la capacité à apprendre à résoudre la Tour de Toronto en un minimum de mouvements, et ne semble pas perturber l'acquisition d'une habileté perceptivo-motrice (tâche d'apprentissage sériel). L'absence d'effet peut être liée à la faible dose utilisée. Mais il se peut également que les systèmes dopaminergiques ne jouent un rôle déterminant que lorsque l'acquisition de l'habileté dépend de manière cruciale des relations entre les régions corticales frontales et les régions sous-corticales. Tel est le cas de la résolution répétée de la Tour de Toronto: les premiers essais, qui comportent une forte composante de résolution de problème, sollicitent les régions

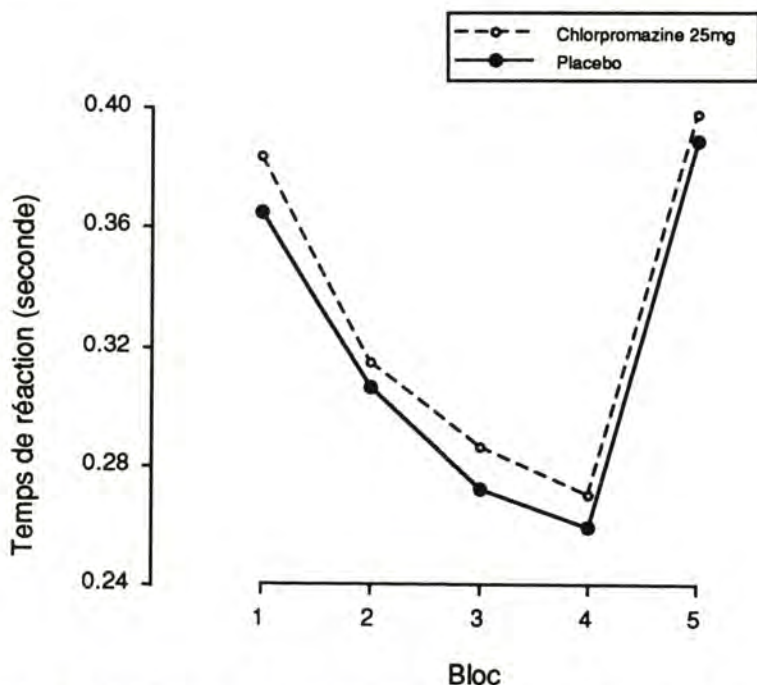


Figure 1. Effet de la chlorpromazine (25 mg p.o.) et d'un placebo dans une tâche d'apprentissage sériel chez des volontaires sains ($n = 2 \times 18$).

[Le protocole de passation et l'analyse des résultats ont été effectués selon Nissen et al (1987). Le test avait lieu 3 heures après l'administration des substances. A chaque essai, était présenté sur un écran d'ordinateur un astérisque, qui pouvait se localiser en un endroit parmi quatre, disposés horizontalement et séparés par 3,8 cm. Sous l'écran se trouvaient 4 touches. Les sujets devaient presser sur la touche en regard de la localisation de l'astérisque. La performance était mesurée par le temps de réaction. L'astérisque restait présent jusqu'à ce que le sujet ait pressé sur la touche correcte; 500 ms plus tard, un autre astérisque était présenté. Chaque sujet devait répondre à 5 blocs de 100 essais chacun. Pendant les 4 premiers blocs, la localisation de l'astérisque était déterminée en fonction d'une séquence définie de 10 essais. Chaque bloc répétait donc 10 fois consécutives la séquence de 10 essais, sans toutefois que le début et la fin de la séquence ne soient signalés d'une quelconque façon. L'existence d'une séquence répétée n'était pas indiquée aux sujets. Il leur était simplement demandé de répondre à chaque astérisque le plus rapidement possible. Dans le 5ème bloc, la localisation de l'astérisque était déterminée au hasard.]

Les résultats sont exprimés en moyenne des temps de réaction médians dans chaque bloc. Les sujets ont appris la séquence répétée, ainsi qu'en témoigne la diminution des temps de réaction lors des 4 premiers blocs, puis le retour aux valeurs de départ dans le bloc 5. Les performances dans les deux groupes étaient identiques. Ceci est confirmé par une analyse de variance à deux facteurs (blocs et groupes), qui montre un effet bloc ($F(3,32) = 67,0; p < 0,0001$), mais ni effet groupe ($F(1,34) < 1$), ni interaction bloc $\times$ groupe ($F < 1$). La chlorpromazine à la dose de 25 mg p.o. ne perturbe donc pas l'apprentissage de la séquence répétée.]

frontales, tandis que les essais ultérieurs font progressivement intervenir les régions sous-corticales. Il est donc nécessaire que ces différentes régions interagissent pour que l'habileté s'établisse. Par contre, l'apprentissage sériel s'apparente davantage à un apprentissage associatif, dans lequel le cortex frontal ne joue pas de rôle déterminant (Goldman-Rakic, 1990). Cette interprétation s'accorde parfaitement avec le rôle aujourd'hui prêté aux systèmes dopaminergiques qui, placés en dérivation sur les structures corticales et sous-corticales, modulent leur activité. Les systèmes dopaminergiques ne sauraient donc être considérés comme le support de formes de mémoires, mais comme le moyen d'optimiser les interactions entre les structures impliquées dans ces formes de mémoire (Simon & Le Moal, 1985). Une telle conception a pour corollaire une multiplication des systèmes mnésiques, car il est vraisemblable que ces structures diffèrent d'une forme de mémoire procédurale à l'autre (Squire, 1987).

Au total, la multiplication des systèmes mnésiques pour rendre compte des données pharmacologiques, mais également neuropsychologiques, peut être critiquée. En caricaturant, chaque résultat discordant pourrait s'expliquer par l'existence d'un nouveau système mnésique. La critique est bien sûr à prendre en considération; mais elle pourrait s'adresser moins aux théories structurales, qu'à la notion même de mémoire implicite, qui prétend rassembler, pour les unifier, un ensemble de phénomènes extraordinairement divers et complexes.

CONCLUSION

Utilisé comme un outil d'investigation des processus cognitifs et mnésiques, le médicament permet d'étudier les processus neurobiologiques sous-tendant le fonctionnement mnésique normal, et de définir des contraintes que les théories de la mémoire ne peuvent ignorer (Warburton & Wesnes, 1984). Se situant à l'intersection des neurosciences et des sciences de la cognition, l'approche pharmacologique de la mémoire implicite n'en est qu'à ses débuts, et bien des résultats demandent à être répliqués et explorés systématiquement. Cependant, elle apporte d'ores et déjà des progrès significatifs dans la connaissance des médicaments. De plus, le fait que certaines formes de mémoire implicite soient spécifiquement altérées par certains médicaments doit permettre à la recherche de se dégager de la seule logique des dissociations, et de mettre en place d'autres logiques, visant notamment à analyser les déterminants psychobiologiques et cognitifs de ces altérations.

REFERENCES

- Brooks D.N., & Baddeley A.D. (1976). What can amnesic patients learn? *Neuropsychologia*, 14, 111-122.
- Brown M.W., Brown J., & Bowes J.B. (1989). Absence of priming coupled with substantially preserved recognition in lorazepam-induced amnesia. *Quarterly Journal Experimental Psychology*, 41A, 599-617.
- Caine E.D., Weingartner H., Ludlow C., Cudahy E.A., & Wehry S. (1981). Qualitative analysis of scopolamine-induced amnesia. *Psychopharmacology*, 74, 74-80.
- Cohen N.J., Eichenbaum H., Deacedo B.S., & Corkin S. (1985). Different memory systems underlying acquisition of procedural and declarative knowledge. *Annals of the New York Academy of Science*, 444, 54-71.
- Cohen N.J., & Squire L.R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analysing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210, 207-210.
- Corkin S. (1968). Acquisition of motor skill after bilateral medial temporal lobe excision. *Neuropsychologia*, 6, 255-265.
- Curran H.V. (1991). Benzodiazepines, memory and mood: A review. *Psychopharmacology*, 105, 1-8.
- Curran H.V., & Birch B. (1991). Differentiating the sedative, psychomotor and amnesic effects of benzodiazepines: A study with midazolam and the benzodiazepine antagonist, flumazenil. *Psychopharmacology*, 103, 519-523.
- Danion J.M., Peretti S., Grangé D., Bilik M., Imbs J.L., & Singer L. (1992). Effects of chlorpromazine and lorazepam on explicit memory, repetition priming and cognitive skill learning in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, à paraître.
- Danion J.M., Willard-Schroeder D., Zimmermann M.A., Grangé D., Schlienger J.L., & Singer L. (1991). Explicit memory and repetition priming in depression. *Archives of Gen. Psychiatry*, 48, 707-711.
- Danion J.M., Zimmermann M.A., Willard-Schroeder D., Grangé D., & Singer L. (1989). Diazepam induces a dissociation between explicit and implicit memory. *Psychopharmacology*, 99, 238-243.
- Danion J.M., Zimmermann M.A., Willard-Schroeder D., Grangé D., Welsch M., Imbs J.L., & Singer L. (1990). Effects of scopolamine, trimipramine and diazepam on explicit memory and repetition priming in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 102, 422-424.
- Danion J.M., Zimmermann M.A., Willard-Schroeder D., & Singer L. (1989). Benzodiazépines et mémoire. *Psychologie Médicale*, 21A, 125-133.
- Fang J.C., Hinrichs J.V., & Ghoneim M.M. (1987). Diazepam and memory: Evidence for spared memory function. *Pharmacol. Biochem. Behavior*, 28, 347-352.
- Fisch H.U., Baktir G., Karlaganis G., Minder C., & Bircher J. (1990). Excessive motor impairment two hours after triazolam in the elderly. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 38, 229-232.
- Ghoneim M.M., Hinrichs J.V., & Mewaldt S.P. (1984). Dose-response analysis of the behavioral effects of diazepam: Learning and memory. *Psychopharmacology*, 82, 291-295.

- Ghoneim M.M., & Mewaldt S.P. (1977). Studies on human memory: The interactions of diazepam, scopolamine and physostigmine. *Psychopharmacology*, 52, 1-6.
- Ghoneim M.M., & Mewaldt S.P. (1990). Benzodiazepines and human memory: A review. *Anesthesiology*, 72, 926-938.
- Goldberg T.E., Saint-Cyr J.A., & Weinberger D.R. (1990). Assessment of procedural learning and problem solving in schizophrenic patients by Tower of Hanoi type tasks. *Journal of Neuropsych. Clin. Neurosci.*, 2, 165-173.
- Goldman-Rakic P.S. (1990). Cortical localization of working memory. In J.L. McGaugh, N.M. Weinberger, & G. Lynch (Eds.), *Brain organization and memory* (pp. 285-298). Oxford: Oxford University Press.
- Hastroudi S., Parker E.S., Delisi L.E., Wyatt R.J., & Mutter S.A. (1984). Intact retention in acute alcohol amnesia. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 10, 156-163.
- Heindel W.C., Butters N., & Salmon D.P. (1988). Impaired learning of a motor skill in patients with Huntington's Disease. *Behavioral Neuroscience*, 102, 141-147.
- Heindel W.C., Salmon D.P., Shultz C.W., Walicke P.A., & Butters N.J. (1989). Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: A comparison of Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's disease patients. *Neuroscience*, 9, 582-587.
- Keane M.E., Gabrieli J.D.E., Fennema A.C., Growdon J.H., & Corkin S. (1991). Evidence for a dissociation between perceptual and conceptual priming in Alzheimer's disease. *Behavioral Neuroscience*, 2, 326-342.
- King D.J. (1990). The effect of neuroleptics on cognitive and psychomotor function. *British Journal of Psychiatry*, 157, 799-811.
- Knopman D. (1991). Unaware learning versus preserved learning in pharmacologic amnesia: Similarities and differences. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 17, 1017-1029.
- Knopman D., & Nissen M.J. (1991). Procedural learning is impaired in Huntington's disease: Evidence from the serial reaction time task. *Neuropsychologia*, 29, 245-254.
- Kopelman M. D., & Corn T.H. (1988). Cholinergic «blockade» as a model for cholinergic depletion. *Brain*, 111, 1079-1110.
- Kornetsky D., & Humphries O. (1957). Relationship between effects of a number of centrally acting drugs and personality. *AMA Archives of Neurological Psychology*, 77, 325-327.
- Kornetsky C., Pettit M., & Wynne R. (1959). A comparison of the psychological effects of acute and chronic administration of chlorpromazine and secobarbital (quinalbarbitone) in schizophrenic patients. *Journal Ment. Sci.*, 105, 190-198.
- Lister R. (1985). The amnesic action of benzodiazepines in man. *Neurosci. Behav. Review*, 9, 87-94.
- Lister R. (1991). The effects of benzodiazepines and 5-HT_{1A} agonist on learning and memory. In R.J. Rodgers & S.J. Copper (Eds.), *5-HT_{1A} agonists, 5-HT₃ antagonists and benzodiazepines: Their comparative behavioural pharmacology*. New York: Wiley.

- Lister R.G., & File S.E. (1984). The nature of lorazepam-induced amnesia. *Psychopharmacology* 83, 183-187.
- Lister R.G., Gorenstein C., Risher-Flowers D., Weingartner H.J., & Eckardt M.J. (1992). Dissociation of the acute effects of alcohol on implicit and explicit memory processes. *Neuropsychologia*, à paraître.
- Martone M., Butters N., Payne M., Becker J.T., & Sax D.S. (1984). Dissociations between skill learning and verbal recognition in amnesia and dementia. *Archives of Neurology*, 41, 965-970.
- McGaugh, J.L. (1989). Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage. *Ann. Rev. Neurosci.* 12, 255-287.
- Milner B., Corkin S., & Teuber H. (1968). Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14 year follow-up study of H.M. *Neuropsychologia*, 6, 215-234.
- Mishkin M., Malamut B., & Bachevalier J. (1984). Memories and habits: Two neural systems. In G. Lynch, J.L. McGaugh, & N.M. Weinberger (Eds.), *Neurobiology of learning and memory* (pp. 65-77). New York: Guilford.
- Nilsson L.G., Bäckman L., & Karlsson T. (1989). Priming and cued recall in elderly, alcohol intoxicated and sleep deprived subjects: A case of functionally similar memory deficits. *Psychol. Med.*, 19, 423-433.
- Nissen M.J., Knopman D.S., & Schacter D.L. (1987). Neurochemical dissociation of memory systems. *Neurology*, 37, 789-794.
- Richardson-Klavehn A., & Bjork R.A. (1988). Measures of memory. *Annual Review of Psychology*, 39, 475-543.
- Safer D.J., & Allen R.P. (1971). The central effects of scopolamine in man. *Biol. Psychiatry*, 3, 347-355.
- Saint-Cyr J.A., Taylor A.E., & Land AE (1988). Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain*, 111, 941-959.
- Sellal F., Danion J.M., Kauffmann-Muller F., Grangé D., Imbs J.L., Van Der Linden M., & Singer L. (1992). Differential effects of diazepam and lorazepam on repetition priming in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, à paraître.
- Shimamura A.P. (1985). Problems with the finding in stochastic independence as evidence for the independence of cognitive processes. *Bulletin of the Psychological Society*, 23, 506-508.
- Shimamura A.P., Salmon D.P., Squire L.R., & Butters N. (1987). Memory dysfunction and word priming in dementia and amnesia. *Behavioral Neuroscience*, 101, 347-351.
- Simon H., & Le Moal M. (1985). Influence des neurones dopaminergiques du mésencéphale sur les processus d'attention et d'intention. *Psychologie Médicale*, 17, 939-945.
- Snodgrass J.A., & Feenan K. (1990). Priming effects in picture fragment completion: Support for the perceptual closure hypothesis. *Journal of Experimental Psychology: General*, 119, 276-296.
- Snodgrass J.A., Smith B., & Feenan K. (1987). Fragmenting pictures on the Apple Macintosh computer for experimental and clinical applications. *Behav. Res. Meth. Instrum. Comput.*, 19, 270-274.
- Squire L.R. (1987). *Memory and brain*. Oxford University Press.

- Tulving E., & Schacter D.L. (1990). Priming and human memory systems. *Science*, 247, 301-306.
- Vitiello B., Martin A., Molchan S., Martinez R., Pappas B., & Sunderland T. (1991). Behavioral, physiological and cognitive effects of blocking the cholinergic, dopaminergic, and serotonergic systems in young men. *Biol. Psychiatry*, 29, 690S.
- Warburton D., & Wesnes K. (1984). Drugs as research tools in psychology: Cholinergic drugs and information processing. *Neuropsychobiology*, 11, 121-132.
- Warrington E.K., & Weiskrantz L. (1970). Amnesic syndrome: Consolidation or retrieval? *Nature*, 228, 628-630.
- Weingartner H. (1985). Models of memory dysfunction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 444, 359-369.
- Weingartner H.J., Hommer D., Lister R.G., Thompson K., & Wolkowitz O. (1992). *Selective effects of triazolam on memory*. Soumis à publication.
- Whitehouse P.J., Price D.L., Struble R.G., Clark A.W., Coyle J.T., & Delong M.R. (1982). Alzheimer's disease and senile dementia: Loss of neurons in the basal forebrain. *Science*, 215, 1237-1239.
- Wittenborn J.R. (1979). Effects of benzodiazepines on psychomotor performance. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 7, 61S-67S.
- Zimmermann M.A., Chrigui A., & Danion J.M. (1991, novembre). *Système cholinergique et mémoire*. Réunion Francophone sur la Maladie d'Alzheimer et les Syndromes Apparentés, Toulouse.

BP 426
F-67091 Strasbourg Cedex
France